

化。在体外实验研究表明 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 对淋巴瘤细胞也有诱导凋亡的作用。体外实验表明 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 能够通过诱导细胞凋亡的机制,抑制人类 B 细胞淋巴瘤细胞株 MBC-1 细胞增殖,并推测抗癌基因 p53 参与了此凋亡过程的调控<sup>[5]</sup>,这对于在临床上使用 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 治疗恶性 B 细胞淋巴瘤提供了很好的实验依据。

我们使用 As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 制剂治疗了 4 例难治性恶性淋巴瘤,其中 1 例 B 细胞淋巴瘤 CR,1 例霍奇金淋巴瘤 CR,2 例 T 细胞淋巴瘤 1 例 PR,1 例 SD。尽管近期疗效较好,但由于病例数太少,尚不能行进一步的评价。我们认为,As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 可能是治疗恶性淋巴瘤的有效药物之一,尤其是 B 细胞淋巴瘤,但需临床上进

一步观察与研究。

参考文献

- 1 张巧花.难治性非霍奇金淋巴瘤诊疗的探讨[J].中国实用内科杂志,2005,25(6):487~489
- 2 孙艳丽,陈武,王立波.IMVp-16 方案联合顺铂治疗难治性非霍奇金淋巴瘤的近期疗效[J].中国肿瘤临床与康复,2002,9(5):79~80
- 3 侯梅,李小庆,任莉,等.非霍奇金淋巴瘤多耐药逆转的临床研究[J].中国肿瘤临床,2003(3):204~206
- 4 陈晓琳,吴铭,徐晕明,等.美罗华治疗难治性非霍奇金淋巴瘤三例[J].临床血液学杂志,2004,17(3):170
- 5 沈蕾,陈同辛,王耀平,等.三氧化二砷诱导人类 B 细胞性淋巴瘤细胞凋亡及机制探讨[J].白血病,1999,8(2):75~77

(2005-06-05 收稿)

(王展宏校对)

## 早期宫颈鳞癌临床预后判断的多指标分析

蒋玉萍 曹巧静 路伟

河北医科大学第二医院妇产科 (石家庄市 050000)

关键词 宫颈鳞癌 PI/AI 凋亡相关蛋白 预后

中图分类号:R737.33 文献标识码:A 文章编号:1000-8179(2005)24-1426-02

宫颈癌是妇科肿瘤的第二位杀手,早期宫颈癌的预后与肿瘤大小、浸润深度相关<sup>[1]</sup>。但临床发现一些病灶小、浸润浅的早期宫颈癌在术后短时间内出现复发,表明仅靠临床资料尚不能准确判断肿瘤的恶性侵袭行为<sup>[2,3]</sup>。本文通过探讨细胞增殖、凋亡及相关蛋白 bcl-2、p53、pRb 在 b/a 期宫颈鳞癌中的表达与临床病理特征的关系,以寻找有效的早期宫颈鳞癌预后指标。

### 1 材料与与方法

#### 1.1 一般资料

选取 1993~1997 年在我院手术的 39 例初治 b/a 宫颈鳞癌患者石蜡块。术前记录肿瘤大小,术式为广泛性子宫切除术加盆腔淋巴结清扫术。b 17 例, a 22 例。8 例术后淋巴结转移,辅以放疗。在随访过程中 9 例出现肿瘤复发,1、2、3 和 5 年内复发例数分别为 1、4、4 和 1 例。8 例为盆腔内复发,1 例为远处复发。平均随访时间为 61.4 个月(6~99 个月)。

#### 1.2 方法和结果判定

采用免疫组化 SP 法测定增殖细胞核抗原

(PCNA)、bcl-2、p53、pRb 蛋白表达。采用 TUNEL 法测定凋亡细胞。增殖指数 (PI) 和凋亡指数 (AI) 分别为 PCNA 阳性细胞数或凋亡细胞数/癌细胞总数 × 100。bcl-2、p53、pRb 阳性界值均为 5%癌细胞着色。

#### 1.3 统计学处理

采用 SPSS12 统计软件处理。

### 2 结果

#### 2.1 临床病理特征与无瘤生存分析

参照 Kristensen<sup>[4]</sup>标准,以 2cm 作为肿瘤大小分组的标准。单变量分析显示肿瘤大小和淋巴转移与 5 年无瘤生存率相关 (P 分别为 0.017 和 0.0282),而病理分级与之无关 (P=0.534)。

#### 2.2 蛋白表达与临床病理特征的关系

PI、AI 和 PI/AI 范围分别为 27.00~47.44、1.20~4.74 和 10.00~35.18,以中位数作为分组界值,中位数分别为 41.01、2.00 和 19.96。PI、AI 和 PI/AI 均与病理分级、淋巴转移无关,而 AI 和 PI/AI 与肿瘤大小相关 (P=0.013 和 P=0.001)。PI 和 AI 呈正相关, r=0.593, P=0.001。

p53 和 pRb 阳性为细胞核呈棕黄色着染, bcl-2 阳性为细胞浆呈现棕黄色颗粒。在早期宫颈鳞癌的阳性率分别为 69.2%、53.8%和 64.1%, 三者表达均与肿瘤病理分级、淋巴转移和 PI 无关, bcl-2 表达与肿瘤大小 ( $P=0.027$ )、AI ( $P<0.0001$ ) 和 PI/AI ( $P=0.001$ ) 相关。p53 和 pRb 表达无相关性,  $r=0.301$ ,  $P=0.32$ 。

### 2.3 蛋白表达与无瘤生存分析

单变量分析显示 bcl-2 表达和 PI/AI  $<19.96$  与预后好相关 ( $P$  分别为 0.0002 和 0.0004)。bcl-2 阳性组 5 年无瘤生存率为 96.0%, 而阴性组为 42.9%; PI/AI  $<19.96$  的 5 年无瘤生存率为 100%, 而 PI/AI  $>19.96$  为 52.63%。PI、AI、p53 和 pRb 表达与 5 年无瘤生存率无关 ( $P$  分别为 0.439、0.085、0.341、0.581)。

### 2.4 COX 多变量无瘤生存分析

采用 COX 风险比例模型综合分析发现仅有 bcl-2 表达 ( $P=0.026$ )、PI/AI ( $P=0.013$ ) 和淋巴转移 ( $P=0.047$ ) 是独立的预测指标。

## 3 讨论

宫颈癌的临床期别是决定治疗方案和判断预后的重要指标, 本文选取 b/ a 宫颈鳞癌患者为研究对象, 可以避免因临床分期、病理类型、治疗方式不同对结果分析产生的影响<sup>[4]</sup>。本文的多变量分析发现肿瘤大小与无瘤生存率无关, 而淋巴转移与之相关, 这与临床上以淋巴转移作为术后是否给予辅助治疗相一致。然而 8 例有淋巴转移的病例中 3 例出现肿瘤复发, 另外 6 例复发病例出现在无淋巴转移的患者中, 说明只参考淋巴转移这一指标, 只能挑选出一小部分复发病例。

本文采用 TUNEL 和形态学相结合判定凋亡细胞, 发现宫颈鳞癌的 AI 范围在 1.20~4.74, 比 TUNEL 法判定的 AI 范围 (0~49.5) 小, 而比形态学判定的 AI 范围 (0.1~3.4) 稍大<sup>[5]</sup>, 从而避免 TUNEL 造成的假阳性。本文发现 PI/AI  $<19.96$  的临床预后好于 PI/AI  $>19.96$ , 表明 PI/AI 是判断预后的重要指标, 对宫颈腺癌的研究也证实此观点<sup>[5]</sup>。p53 和 Rb 是重要的细胞周期调节蛋白。研究表明 p53 表达与无瘤生存和整个生存时间短相关<sup>[2]</sup>。而本文未发现 p53 表达和无瘤生存率有关, 说明在早期宫颈鳞癌中 p53 不能成为独立的预后指标。Chatterjee 对膀胱癌的研究发现 p53 和 pRb 的变型表达与肿瘤易复发、生存时间短相关, 认为 p53 和 pRb 具有协同的

预后作用<sup>[6]</sup>。本文未发现 p53 和 pRb 表达与宫颈鳞癌无瘤生存率相关, 两者阴性表达的 5 年肿瘤复发率 11.0%, 与两者之一或共表达时复发率的 36.7% 相比无统计差异 ( $P>0.05$ )。bcl-2 家族是凋亡路径的调节因子, bcl-2 属抑制凋亡家族, Bax 为促进凋亡、抑制 bcl-2 活性家族<sup>[7]</sup>。虽然 bcl-2 过度表达抑制凋亡, 但本文发现 bcl-2 阳性组的 AI 明显高于阴性组, 可能与 bcl-2/bax 的比率共同调节凋亡路径有关。我们多变量分析中发现 bcl-2 是早期宫颈鳞癌的独立预后指标, 而在晚期宫颈癌中 bcl-2 表达与预后无关<sup>[2]</sup>。

淋巴转移、bcl-2 表达和 PI/AI 是早期宫颈鳞癌的独立预后指标。临床上选择高危人群时除参考淋巴转移外, 还应评定 bcl-2 表达和 PI/AI。通过三种指标筛选的高危人群术后应及时给予辅助治疗, 以降低肿瘤复发率; 对于筛选出的低危人群, 可考虑选择宫颈根治术加淋巴结清扫术, 以达到肿瘤患者的个体化治疗。

### 参考文献

- Kristensen GB, Abeler VM, Risberg B, et al. Tumor size, depth of invasion, and grading of the invasive tumor front are the main prognostic factors in early squamous cell cervical carcinoma [J]. *Gynecol Oncol*, 1999, 74(2):245-251
- Jain D, Srinivasan R, Patel FD, et al. Evaluation of p53 and bcl-2 expression as prognostic markers in invasive cervical carcinoma stage b/ patients treated by radiotherapy [J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 88(1):22-28
- Dimitrakakis C, Kymionis G, Diakomanolis E, et al. The possible role of p53 and bcl-2 expression in cervical carcinomas and their premalignant lesions [J]. *Gynecol Oncol*, 2000, 77(1):129-136
- Tsang RW, Wong CS, Fyles AW, et al. Tumor proliferation and apoptosis in human uterine cervix carcinoma: correlations with clinical outcome [J]. *Radiother Oncol*, 1999, 50(1):93-101
- Leung TW, Xue WC, Cheung ANY, et al. Proliferation to apoptosis ratio as a prognostic marker in adenocarcinoma of uterine cervix [J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 92(3):866-872
- Chatterjee S, Datar R, Youssefzadeh D, et al. The combined effects of p53, p21 and pRb expression in the progression of bladder transitional cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22 (6): 1007-1013
- Tjalma WA, Weyler JJ, Bogers JJ, et al. The importance of biological factors (bcl-2, bax, p53, PCNA, MI, HPV and angiogenesis) in invasive cervical cancer [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2001, 97(2):223-230

(2005-03-07 收稿)

(王展宏校对)