

DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20170721.001

网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20170721.1627.002.html>

# 顺铂为基础的同步放化疗对晚期宫颈癌患者恶性程度及原癌基因、抑癌基因表达的影响

贾瑞娟<sup>1</sup>, 张洋<sup>2</sup>, 董巨浪<sup>1</sup>, 魏君<sup>3</sup> ✉

(1. 广东省佛山市第二人民医院妇产科, 广东 佛山 528000; 2. 广东省佛山市第一人民医院肿瘤中心放疗一科, 广东 佛山 528000; 3. 广东省佛山市第二人民医院胃肠外科, 广东 佛山 528000)

**[摘要]** **目的:**探讨顺铂为基础的同步放化疗对晚期宫颈癌患者恶性程度及原癌基因、抑癌基因表达的影响。**方法:**收集2013年7月~2016年12月间在本院接受治疗的晚期宫颈癌患者82例,按照随机数表法分为对照组、观察组,各41例。对照组患者接受单纯放疗,观察组患者接受顺铂为基础的同步放化疗。对比两组患者治疗前后血清中肿瘤标志物含量,肿瘤组织中原癌基因、抑癌基因表达量的差异。**结果:**治疗前,两组患者血清中肿瘤标志物含量,肿瘤组织中原癌基因、抑癌基因表达量的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,观察组患者血清中肿瘤标志物鳞状上皮细胞癌相关抗原(SCC)、糖类抗原50(CA50)、糖类抗原724(CA724)、癌胚抗原(CEA)的含量低于对照组患者( $P<0.05$ );肿瘤组织中原癌基因DEK、c-myc、PIK3CA mRNA的表达量低于对照组患者( $P<0.05$ );肿瘤组织中抑癌基因p53、SOCS-1、FHIT、PTEN mRNA的表达量高于对照组患者( $P<0.05$ )。**结论:**晚期宫颈癌患者接受顺铂为基础的同步放化疗,可有效降低肿瘤恶性程度,均衡原癌/抑癌基因的表达。

**[关键词]** 晚期宫颈癌;顺铂;同步放化疗;原癌基因;抑癌基因

**[中图分类号]** R737.33 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1007-1237(2017)14-1976-04

Effect of cisplatin-based concurrent radiochemotherapy on the malignant degree of advanced cervical cancer and the expression of proto-oncogene and tumor suppressor genes

JIA Rui-juan<sup>1</sup>, ZHANG Yang<sup>2</sup>, DONG Ju-lang<sup>1</sup>, WEI Jun<sup>3</sup> ✉

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Foshan Second People's Hospital in Guangdong Province, Foshan, Guangdong, 528000, China; 2. Radiotherapy Department No. 1 of Cancer Center, Foshan First People's Hospital in Guangdong Province, Foshan, Guangdong, 528000, China; 3. Department of Gastrointestinal Surgery, Foshan Second People's Hospital in Guangdong Province, Foshan, Guangdong, 528000, China)

**[Foundation Project]:** This project is supported by Science and Technology Department of Foshan City (grant No. 2015AB00380).

**[Author]:** JIA Rui-juan (1983-), Female, Hebei Baoding, M.M., Attending Physician, Tel: 0757-88032121, 18138310376, E-mail: m18138310376@163.com.

**[Correspondence to]:** WEI Jun, Tel: 18138311299, E-mail: lhwjdmx@163.com.

Received: 2017-06-23 Revised: 2017-07-02

JHMC, 2017; 23(14): 1976-1979

**View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.**

**[ABSTRACT] Objective:** To study the effect of cisplatin-based concurrent radiochemotherapy on the malignant degree of advanced cervical cancer and the expression of proto-oncogene and tumor suppressor genes. **Methods:** A total of 82 patients with advanced cervical cancer who were treated in our hospital between July 2013 and December 2016 were collected and divided into control group and observation group according to random number table, 41 cases in each group. The control group received ra-

**[基金项目]** 佛山市科技局计划项目(2015AB00380)

**[作者简介]** 贾瑞娟(1983-),女,河北省保定市人,主治医师,硕士,电话:0757-88032121,18138310376,Email: m18138310376@163.com.

**[通讯作者]** 魏君,电话:18138311299,邮箱:lhwjdmx@163.com.

**[收稿日期]** 2017-06-23 **[修回日期]** 2017-07-02 **网络出版时间:** 2017-07-21 16:27:51

diotherapy alone, and the observation group received cisplatin-based concurrent radiochemotherapy. Tumor marker levels in serum as well as proto-oncogene and tumor suppressor gene expression in tumor tissue were compared between two groups of patients before and after treatment. **Results:** Before treatment, differences in tumor marker levels in serum as well as proto-oncogene and tumor suppressor gene expression in tumor tissue were not statistically significant between two groups of patients ( $P < 0.05$ ). After treatment, serum tumor markers SCC, CA50, CA724 and CEA levels of observation group were lower than those of control group; proto-oncogene DEK, c-myc and PIK3CA mRNA expression in tumor tissue were lower than those of control group; tumor suppressor genes p53, SOCS-1, FHIT and PTEN mRNA expression in tumor tissue were significantly higher than those of control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Cisplatin-based concurrent radiochemotherapy can effectively reduce the tumor malignancy and balance the proto-oncogene / tumor suppressor gene expression in patients with advanced cervical cancer.

[KEY WORDS] Advanced cervical cancer; Cisplatin; Concurrent radiochemotherapy; Proto-oncogene; Tumor suppressor gene

宫颈癌是女性最多见的恶性肿瘤性疾病,早期临床表现不明显,当出现明显阴道不规则出血时多已至中晚期<sup>[1,2]</sup>。如何提升晚期宫颈癌患者的治疗效果、延长其有质量的生存时间,一直是妇产科研究的重点。放射治疗是晚期宫颈癌治疗的最常见方式,全盆腔前后野垂直照射可有效杀灭转移病灶,但也有研究指出单纯放疗抑制肿瘤生长的作用存在局限性,随放疗周期延长肿瘤细胞对其敏感性下降。顺铂是临床应用最多的化疗药物,近年研究发现其应用可增加局部肿瘤组织对放疗的敏感性,故较多学者推荐将以顺铂为基础的同步放化疗作为晚期宫颈癌患者治疗的首选方式<sup>[3,4]</sup>。本次研究对比单纯放疗、同步放化疗对晚期宫颈癌恶性程度的影响,以期对远期同类疾病治疗方式的选择奠定实践基础,现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例资料

选取 2013 年 7 月~2016 年 12 月间在本院接受治疗的晚期宫颈癌患者 82 例作为研究对象,患者本人或者家属签署知情同意书。按照随机数表法将入组患者分为对照组、观察组,各 41 例,对照组年龄 48~76 岁,体重 49~70 kg,平均(59.82±9.71)kg;观察组年龄 46~78 岁,体重 47~71 kg,平均(59.53±9.69)kg。两组患者的年龄、体重分布差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。医院伦理委员会批准此次研究实施。

### 1.2 入组及排除标准

入组标准:(1)病理活检证实原发性宫颈癌,肿瘤分期为晚期;(2)首次确诊,既往未接受系统治疗;(3)临床数据完整。排除标准:(1)合并其他组织脏器原发恶性肿瘤;(2)合并全身感染性疾病;(3)合并严重自身免疫性疾病。

### 1.3 治疗方法

对照组患者接受常规放疗,包括全盆腔前后野垂直照射,2 Gy/次,5 次/周,总剂量 45~50 Gy。观察组患者在常

规放疗的基础上,加入顺铂为基础的化疗,具体如下:顺铂(贵州汉方制药有限公司,国药准字 H20020273)40 mg,静脉滴注,1 次/周,共用 5~6 次。

### 1.4 肿瘤标志物

治疗前后,抽取两组患者的空腹肘静脉血 2.0 mL,抗凝处理后室温静置分层,2 500 r/min 离心 10~15 min,取上层血清,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定其中肿瘤标志物鳞状上皮细胞癌相关抗原(SCC)、糖类抗原 50(CA50)、糖类抗原 724(CA724)、癌胚抗原(CEA)的含量。

### 1.5 原癌基因、抑癌基因表达

治疗前后,分别去宫颈癌组织标本,Trizol 试剂(深圳市阿拜尔科技发展有限公司,型号 a-162)裂解细胞、加入氯仿(南京赛泓瑞生物科技有限公司,货号 a-shr-2054)后高速离心取上层无色水相。经等体积异丙醇(江西阿尔法高科药业,货号 20140203)沉淀其中总 RNA、75%乙醇(上海沪震实业有限公司,货号 XW-RS-028)清洗后室温干燥。按照反转录试剂盒(上海善然生物科技有限公司,货号 TQ2601-01)操作说明合成样品 cDNA,据荧光定量 PCR 试剂盒(成都福际生物技术有限公司,型号 QP-0201T)操作说明,进行原癌基因 DEK、c-myc、PIK3CA 和抑癌基因 p53、SOCS-1、FHIT、PTEN 的 mRNA 扩增。在计算机软件中获取相应 PCR 扩增曲线,同时计算目的基因 mRNA 表达量。

### 1.6 统计学处理

文中所得数据经软件 SPSS20.0 处理,肿瘤标志物、原癌基因 mRNA 表达、抑癌基因 mRNA 表达属于计量资料,以均数±标准差表示,比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$  是差异有统计学意义的标准。

## 2 结果

### 2.1 治疗前后的血清肿瘤标志物

治疗前及治疗后,两组患者血清中肿瘤标志物 SCC (ng/mL)、CA50 (U/mL)、CA724 (U/mL)、CEA ( $\mu\text{g/L}$ ) 含量的比较如下:两组患者治疗前血清中 SCC、CA50、CA724、CEA 的含量差异无统计学意义( $P > 0.05$ );与治疗前比较,两组患者治疗后血清中 SCC、CA50、CA724、CEA 的含量均显著降低( $P < 0.05$ );且与对照组比较,观

察组患者治疗后血清中 SCC、CA50、CA724、CEA 的含量显著降低( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组治疗前后血清 SCC、CA50、CA724、CEA 的含量比较( $n=41, \bar{x} \pm s$ )

组别	时间	SCC	CA50	CA724	CEA
对照组	治疗前	6.72±0.75	49.83±6.27	29.85±3.74	9.12±0.98
	治疗后	3.18±0.43*	34.76±4.46*	21.63±2.88*	6.07±0.78*
观察组	治疗前	6.69±0.72	49.76±6.42	29.79±3.61	9.07±0.95
	治疗后	1.76±0.21*#	20.53±2.79*#	12.07±1.86*#	2.58±0.34*#

注:与组内治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,# $P < 0.05$ 。

## 2.2 原癌基因 mRNA 表达

治疗前及治疗后,两组患者肿瘤组织中原癌基因 DEK、c-myc、PIK3CA mRNA 表达量的比较如下:两组患者治疗前肿瘤组织中 DEK、c-myc、PIK3CA 的 mRNA 表达量差异无统计学意义( $P > 0.05$ );与治疗前比较,两组患者治疗后肿瘤组织中 DEK、c-myc、PIK3CA 的 mRNA 表达量均显著降低( $P < 0.05$ );且与对照组比较,观察组患者治疗后肿瘤组织中 DEK、c-myc、PIK3CA 的 mRNA 表达量均显著降低( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 两组治疗前后肿瘤组织中 DEK、c-myc、PIK3CA mRNA 表达量的比较( $n=41, \bar{x} \pm s$ )

组别	时间	DEK	c-myc	PIK3CA
对照组	治疗前	98.23±10.19	99.76±10.58	97.23±10.56
	治疗后	73.21±8.34*	69.63±7.46*	65.23±7.19*
观察组	治疗前	99.76±10.53	101.25±12.59	98.17±10.95
	治疗后	39.45±4.62*#	40.72±5.88*#	35.18±4.27*#

注:与组内治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,# $P < 0.05$ 。

## 2.3 抑癌基因 mRNA 表达

治疗前及治疗后,两组患者肿瘤组织中抑癌基因 p53、SOCS-1、FHIT、PTEN mRNA 表达量的比较如下:两组患者治疗前肿瘤组织中 p53、SOCS-1、FHIT、PTEN 的 mRNA 表达量差异无统计学意义( $P > 0.05$ );与治疗前比较,两组患者治疗后肿瘤组织中 p53、SOCS-1、FHIT、PTEN 的 mRNA 表达量均显著升高( $P < 0.05$ );且与对照组比较,观察组患者治疗后肿瘤组织中 p53、SOCS-1、FHIT、PTEN 的 mRNA 表达量均显著升高( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 两组治疗前后肿瘤组织中 p53、SOCS-1、FHIT、PTEN mRNA 表达量的比较( $n=41, \bar{x} \pm s$ )

组别	时间	p53	SOCS-1	FHIT	PTEN
对照组	治疗前	102.27±14.83	99.32±10.54	98.19±10.54	100.63±11.84
	治疗后	130.18±15.76*	124.27±14.58*	120.63±14.79*	136.35±14.82*
观察组	治疗前	99.26±10.85	101.32±12.79	96.48±10.35	99.57±10.68
	治疗后	179.53±20.16*#	165.19±18.75*#	175.48±20.17*#	193.26±23.17*#

注:与组内治疗前比较,\* $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,# $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

放射治疗是目前晚期宫颈癌的主要治疗方式,对存在腹腔转移的患者可采取盆腔扩大放疗以杀灭转移灶并降低肿瘤恶性程度<sup>[5,6]</sup>。随放疗应用普

及,较多案例显示放疗时间与肿瘤细胞的敏感性呈负相关,如何维持放疗效果并进一步遏制肿瘤生长是目前临床研究的重点。顺铂是临床最常用的铂类药物,通过与细胞内亲核基因结合进而干扰 DNA 的正常复制,由此抑制肿瘤细胞增殖。同时有研究指出,顺铂可增加组织放疗敏感性,有助于巩固并提升放疗对晚期宫颈癌的治疗作用,故以顺铂为基础的同期放化疗受到广泛关注<sup>[7-9]</sup>。为了明确单纯放疗、同步放化疗的临床作用差异,本次研究对比两者应用前后患者血清肿瘤标志物含量,肿瘤组织中原癌基因、抑癌基因表达的差异,具体结果有待下文进一步分析。

肿瘤标志物是辅助诊断恶性肿瘤并判断其严重性的最常用指标,宫颈癌患者循环血中存在较多特异性及广谱肿瘤标志物的异常表达,检测其含量可客观反映不同治疗方法的宏观效果<sup>[10,11]</sup>。SCC 对宫颈癌的诊断具有较高的特异性,多表达于鳞状细胞上皮,其含量与宫颈癌恶性程度高度一致<sup>[12]</sup>。CA50、CA724、CEA 均属于广谱肿瘤标志物,在胃癌、肝癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤中表达增加<sup>[13]</sup>。本次研究对比两组患者治疗前后血清中上述肿瘤标志物含量的差异,发现:与治疗前比较,两组患者血清中 SCC、CA50、CA724、CEA 的含量较低,说明两种治疗方案均可宏观降低肿瘤恶性程度。进一步与对照组比较,观察组患者血清中 SCC、CA50、CA724、CEA 的含量较低,证实顺铂为基础的同步放化疗可更为有效的降低肿瘤负荷。

原癌基因的过度激活是恶性肿瘤发生的直接原因,其表达量与肿瘤恶性程度高度一致<sup>[14]</sup>。DEK 是一种染色质架构蛋白,可影响 DNA 损伤修复及易感性、细胞凋亡及衰老。目前较多研究指出,DEK 基因在膀胱癌、乳腺癌等恶性肿瘤中呈过度表达,是肿瘤恶变及进展的重要原因<sup>[15]</sup>。c-myc 是公认的宫颈癌相关原癌基因,其在宫颈癌组织中的表达量显著高于癌旁正常组织<sup>[16]</sup>。PIK3CA 及其下游多种信号通路可调控细胞的正常生长及凋亡,其异常激活可导致细胞周期演进、凋亡受抑制、血管生成增加。本次研究对比两组治疗前后肿瘤组织中上述原癌基因表达量的差异,发现:与治疗前比较,两组患者治疗后肿瘤组织中 DEK、c-myc、PIK3CA mRNA 的表达量均较低;进一步与对照组比较,观察组患者治疗后肿瘤组织中 DEK、c-myc、PIK3CA mRNA 的表达量较低,证实顺铂为基础的同步放化疗可更为有效抑制原癌基因过度表达、降低肿瘤恶

性程度。

在原癌基因过度表达的同时,抑癌基因的表达减少甚至缺失是导致肿瘤细胞恶变的另一重要原因。p53是与肿瘤关系最为密切的基因之一,可阻断DNA异常细胞周期并诱导其凋亡,同时清除各种具有癌变倾向的细胞<sup>[17]</sup>。SOCS-1是新近发现的抑癌基因,其甲基化及杂合性缺失是导致宫颈癌发生发展的重要因素。宫颈癌组织中,FHIT启动子甲基化概率高达40%,其表达减少在多种上皮性恶性肿瘤发生中扮演重要角色<sup>[18]</sup>。PTEN属于抑癌基因,在细胞生长发育、细胞凋亡过程中发挥重要作用,可负性调节PI3K途径,使细胞周期停滞在G1期进而抑制肿瘤细胞增殖。本次研究对比两组治疗前后肿瘤组织中上述抑癌基因表达量的差异,发现:与治疗前比较,两组患者治疗后肿瘤组织中抑癌基因p53、SOCS-1、FHIT、PTEN mRNA的表达量较高;进一步与对照组比较,观察组患者治疗后肿瘤组织中抑癌基因p53、SOCS-1、FHIT、PTEN mRNA的表达量较高,证实顺铂为基础的同步放化疗可更为有效的激活抑癌基因的表达,抑制肿瘤细胞增殖。

综上所述,顺铂为基础的同步放化疗可显著降低晚期宫颈癌患者的肿瘤恶性程度,抑制原癌基因的过度激活并增加抑癌基因表达量,有助于患者病情的优化、有望改善最终治疗结局。

## 参考文献

- 1 Xiao J, Zhou J, Fu M, et al. Efficacy of recombinant human adenovirus-p53 combined with chemotherapy for locally advanced cervical cancer: A clinical trial [J]. *Oncol Lett*, 2017, 13(5): 3676-3680.
- 2 Gamelon-Bénichou C, Oldrini S, Charra-Brunaud C, et al. Comparison of survival and chronic gastrointestinal toxicities in patients with locally advanced cervical cancer, treated by conventional or intensity-modulated radiation technique [J]. *Cancer Radiother*, 2017, 21(3): 171-179.
- 3 刘美琴,王崇. 多西紫杉醇或紫杉醇联合顺铂同步放化疗治疗晚期宫颈癌疗效比较[J]. *安徽医药*, 2015, 19(5): 992-995.
- 4 Lee J, Lin JB, Sun FJ, et al. Safety and efficacy of semiextended field intensity-modulated radiation therapy and concurrent cisplatin in locally advanced cervical cancer patients: An observational study of 10-year experience [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(10): e6158.

- 5 van Leeuwen CM, Oei AL, Chin KWTK, et al, Westermann AM, et al. A short time interval between radiotherapy and hyperthermia reduces in-field recurrence and mortality in women with advanced cervical cancer[J]. *Radiat Oncol*, 2017, 12(1): 75.
- 6 de Boer P, Jürgenliemk-Schulz IM, Westerveld H, et al. Patterns of care survey: Radiotherapy for women with locally advanced cervical cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2017, 123(2): 306-311.
- 7 王春霞,吕红丽,朱慎梅,等. 奈达铂和顺铂同步放化疗治疗晚期宫颈癌的临床疗效比较[J]. *肿瘤药学*, 2014, 4(4): 290-293.
- 8 刘晓,钱莘,刘兴京. 奈达铂与顺铂联合同步放化疗治疗局部晚期宫颈癌的疗效比较[J]. *中国医学物理学杂志*, 2015, 32(6): 860-863.
- 9 耿炜,周俊东,曹海英. 顺铂周疗方案与紫杉醇脂质体同步放化疗治疗中晚期宫颈癌患者的临床效果比较[J]. *实用临床医药杂志*, 2015, 19(24): 53-55.
- 10 Hellberg D, Tot T. Tumor marker score for prognostication of early-stage squamous cell cervical cancer [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(2): 887-892.
- 11 赵志芹. 苦参注射液对晚期宫颈癌患者肿瘤标志物及生存质量的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(23): 138-141.
- 12 Salvatici M, Achilarré MT, Sandri MT, et al. Squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag) during follow-up of cervical cancer patients: Role in the early diagnosis of recurrence [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 142(1): 115-119.
- 13 汤巍巍,于明新,尉阳,等. 同步放化疗对晚期宫颈癌患者肿瘤标志物及血清TK1、HE4、VEGF的影响[J]. *海南医学院学报*, 2014, 20(4): 534-537.
- 14 Li J, Dai X, Zhang H, et al. Up-regulation of human cervical cancer proto-oncogene contributes to hepatitis B virus-induced malignant transformation of hepatocyte by down-regulating E-cadherin [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(30): 29196-29208.
- 15 姜丽丽,刘岩然,施锦梅,等. DEK原癌基因在新辅助化疗前后宫颈癌组织中的表达及临床意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(4): 549-552.
- 16 Cui F, Hou J, Huang C, et al. C-Myc regulates radiation-induced G2/M cell cycle arrest and cell death in human cervical cancer cells [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2017, 43(4): 729-735.
- 17 Khattak F, Haseeb M, Fazal S, et al. Mathematical modeling of E6-p53 interactions in cervical cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017, 18(4): 1057-1061.
- 18 Lando M, Fjeldbo CS, Wilting SM, et al. Interplay between promoter methylation and chromosomal loss in gene silencing at 3p11-p14 in cervical cancer [J]. *Epigenetics*, 2015, 10(10): 970-980.