

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.04.041

肿瘤微环境影响肿瘤多药耐药的研究进展*

潘雅娜¹, 王 雪¹综述, 罗 清^{2△}审校

(1. 遵义医学院附属医院, 肿瘤医院, 贵州遵义 563000;

2. 遵义医学院附属医院, 肿瘤医院, 肿瘤研究室, 贵州遵义 563000)

[关键词] 肿瘤微环境; 多药耐药; 基质细胞; 细胞因子; 黏附分子

[中图分类号] R730.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)04-0555-04

肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)是肿瘤细胞生长的特殊环境,由肿瘤细胞及细胞外间质相互作用后所形成的,组成成分有:血液中的某些细胞如巨噬细胞、粒细胞、NK细胞等,以及组织中的内皮细胞、成纤维细胞、脂肪细胞、血管等^[1]。TME的主要组成包括:(1)有形成分,肿瘤细胞、免疫细胞、肿瘤相关成纤维细胞、内皮细胞和脂肪细胞等;(2)物理组分,主要是细胞外基质;(3)生化组分,细胞因子、黏附分子、氧张力、酸碱度(pH值)等。近年来,TME对肿瘤多药耐药影响的研究已越来越多,表明二者之间有着复杂而确切的关系。改变TME、切断耐药途径可降低肿瘤耐药率,对提高肿瘤患者的生存率有重要意义。本文将近年来TME对肿瘤多药耐药研究新进展进行综述。

1 各种基质细胞对肿瘤耐药的影响

1.1 肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)

TAMs是肿瘤间质中由单核细胞分化而来,来源于骨髓CD34骨髓祖细胞的巨噬细胞。TAMs可通过其下游信号分子MFG-E8,激活肿瘤干细胞中信号传导和转录激活因子(STAT)3及Sonic Hedgehog信号通路,从而促进干细胞的耐药性;TAMs介导乳腺肿瘤细胞耐药与其分泌细胞因子影响肿瘤细胞STAT3、c-Jun氨基末端激酶(JNK)信号分子磷酸化^[2],或是通过白细胞介素(IL)-10和STAT3/Bcl-2信号通路介导耐药^[3];在胰腺导管腺癌中,TAMs直接通过分泌胰岛素样生长因子(IGF)1、2,激活胰腺癌细胞上的胰岛素/IGF受体,从而导致胰腺癌细胞耐药^[4];临床治疗上,或许可通过减少TME中TAMs的募集与负荷、阻断TAMs下游通路、抑制TAMs分泌细胞因子,以减少肿瘤多药耐药的发生。

1.2 肿瘤相关内皮细胞(tumor associated endothelial cells, TAECs)

血管和微淋巴管是肿瘤组织的重要组成部分,故而TAECs也是TME主要的决定因素。与普通内皮细胞相比,TAECs可通过高表达survivin来增加脑胶质瘤的耐药;通过激活NF-κB依赖性通路促进蛋白激酶B(AKT)和血管内皮生长因子(VEGF)的表达促进肝癌细胞的存活^[5]。此外,胸腺内皮细胞在多柔比星处理后,能分泌IL-6和基质金属蛋白酶抑制剂-1(TIMP-1),产生耐药的微环境,帮助少量残存癌细胞存活^[6]。

1.3 肌纤维母细胞或癌相关成纤维细胞(carcinoma-associated fibroblasts, CAFs)

肌纤维母细胞或CAF是TME中最丰富的细胞类型,来源及明确的特征表型尚不清楚。目前发

现,与正常成纤维细胞相比,CAF的增殖能力升高,细胞因子如基质细胞衍生因子(SDF)-1、VEGF、血小板衍生因子(PDGF)和肝细胞生长因子(HGF)等分泌量增加^[7]。有研究表明,CAF分泌人分泌型卷曲相关蛋白2(SFRP2)促进WNT16B蛋白刺激耐药经典Wnt信号通路激活导致其耐药^[8]。肿瘤细胞和CAF可通过自分泌或旁分泌的方式,分泌IL-8、IL-1β、VEGF、肿瘤坏死因子(TNF)-α、IL-17、IL-6等,可以缓解细胞循环的进程,影响肿瘤细胞的复制;常规化疗时,上述因子就会激活下游蛋白,从而调控细胞的生存和耐药^[9]。在头颈部鳞状细胞癌中,CAF可引起肿瘤细胞对西妥昔单抗的耐受^[6]。

1.4 脂肪细胞

研究发现,脂肪组织(adipose tissue)以氨基酸和游离脂肪酸的形式为癌细胞提供燃料,已被证明会导致癌细胞抵抗化疗诱导的细胞凋亡^[10];脂肪细胞可分泌IL-6,磷酸化细胞周期关卡激酶(Chk)-1,从而促进肿瘤细胞的放疗耐受;同时可证明脂肪细胞参数可以描述早期乳腺癌的TME,并提示潜在病灶的生长及局部浸润^[11]。

2 微环境中细胞因子对肿瘤多药耐药的影响

有研究表明,骨髓瘤细胞中激活的IL-6受体可激活Jak2-Stat3通路,诱导抗凋亡基因Bcl-xl过表达,导致耐药^[12];在卵巢癌细胞中,IL-6通过上调耐药相关基因,如多药耐药基因(MDR1)、谷胱甘肽转移酶(GST)-π;凋亡抑制基因,如bcl-2、bcl-xL、X连锁凋亡抑制蛋白(XIAP)的表达,活化Ras/MEK/ERK和PI3K/Akt信号传导通路等诱导化疗耐药^[13];VEGF过表达可诱导软组织肉瘤对化疗药物的耐受^[14]。在慢性淋巴瘤B细胞中,VEGF可直接与信号传导及STAT1和STAT3相互作用,通过上调抗凋亡的髓细胞白血病基因(Mcl)-1和XIAP等的表达抑制细胞死亡。HGF介导阿法替尼原发耐药可能是通过激活Met/PI3K/Akt、Me/MEK/ERK信号通路及参与上皮-间质转化(EMT)进程^[15],也通过可刺激c-Met磷酸化,诱导对化疗敏感的两种人肺癌细胞PC-9和H292对吉非替尼产生耐药^[16]。

3 微环境中黏附分子对肿瘤多药耐药的影响

黏附分子包括整合素、选择蛋白、钙黏素、共结合蛋白聚糖等,与细胞或细胞间的相互接触和结合有关,使细胞与细胞间、细胞与基质间发生黏附,可参与细胞识别、活化及信号传导等过程。有研究表明抑制β₁整合素可明显增加HER-2阳性乳腺癌细胞对曲妥单抗和帕妥珠单抗等靶向药物的敏感性;同时,单独培养的乳腺癌细胞与三维基质中培养的乳腺癌细胞对

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81260397);贵州省科技厅科学技术基金资助项目[黔科合J字(2013)2331号];贵州省遵义市科技局省-市联合项目[遵科合人(2014)9号];贵州省教育厅高校优秀科技创新人才支持计划基金资助项目[黔教合KY字(2015)495]。作者简介:潘雅娜(1990-),在读肿瘤学硕士研究生,主要从事恶性肿瘤多药耐药及其逆转的研究。△ 通信作者,E-mail:zlsyluoqing@163.com。

化疗药物的反应存在明显差异,提示细胞对药物的反应具有很大的环境依赖性^[17];整合素介导的黏附耐药作用同样在其他多种肿瘤中得到证实^[18-20];胶质细胞瘤中,通过 $\alpha_5\beta_1$ 整合素/Akt 轴, $\alpha_5\beta_1$ 整合素蛋白过表达和活化包括在 EMT 样程序在内的 β -连环蛋白的靶基因,可以诱导肿瘤细胞迁移增加及耐药。

4 乏氧对肿瘤多药耐药的影响

肿瘤细胞处于低氧环境进而导致耐药发生,有以下几种原因:大多数低氧细胞存在细胞周期停滞,还可诱导 p27 的表达,使细胞分裂停滞于 G₁/S 期,而大部分抗癌药物靶向于增殖迅速的肿瘤细胞^[21];大多数低氧细胞离血管较远,药物很难从血管弥散至肿瘤细胞,因此导致肿瘤耐药;低氧可诱使过表达的硫蛋白与重金属离子结合,降低铂类药物对肿瘤细胞 DNA 的损伤,并激活 DNA 修复酶,修复铂类和烷化剂药物对 DNA 造成的损伤;低氧同时可激活低氧诱导因子(HIF)家族,启动下游 P-gp 耐药基因的转录,将药物由泵出细胞,从而降低细胞内药物浓度;此外,低氧可引起 p53 基因突变率增加,细胞凋亡出现障碍,从而导致细胞耐药^[22-24]。

5 pH 对肿瘤多药耐药的影响

乳酸堆积(warburg 效应)^[25]和 CO₂ 是肿瘤酸性环境形成的物质基础。微环境中乳酸代谢产物而不能被及时清除,导致肿瘤细胞外 pH 值偏酸,而肿瘤细胞内 pH 值呈中性或碱性,故而部分碱性药物难以被细胞摄取而导致化疗耐药,如多柔比星、米托蒽醌、长春新碱等^[26]。GERWECK 等^[26]在移植了人类肿瘤的活体小鼠上注射葡萄糖提高肿瘤细胞内外 pH 差值后,比较苯丁酸氮芥(弱酸性)与多柔比星(弱碱性)的治疗疗效,结果提示苯丁酸氮芥的抗肿瘤作用增强而多柔比星减弱。另有研究表明,细胞外酸性环境可通过诱导溶酶体移动至细胞外周的包膜前突,从而促使溶酶体胞吐^[27],这也说明细胞外环境的酸化可使酸性细胞器介导的药物外排作用增强。

6 微环境中免疫因子对肿瘤多药耐药的影响

人体免疫系统通过识别肿瘤特异性抗原、肿瘤相关抗原,产生 T 细胞免疫应答清除肿瘤细胞。免疫球蛋白 B7-CD28 家族成员之一的程序性死亡受体(PD)-1,其配体 PD-L1 在许多恶性肿瘤中高表达,如非小细胞肺癌(NSCLC)、肾细胞癌、乳腺癌等^[28-30],大量实验证明免疫检查点阻滞剂抗 PD-1、抗 PD-L1 抗体有阻断 PD-1/PD-L1 信号通路的作用,导致化疗耐药^[31]。ZARETSKY 等^[32]发现,参与干扰素受体信号的途径及抗原呈递的通路存在缺陷,或许与黑色素瘤患者对 PD-1 免疫疗法耐药有关,该研究发现 4 例患者中的 2 例患者,编码干扰素受体相关激酶(JAK)1 和 JAK2 的基因功能突变、野生型等位基因缺失, JAK1 和 JAK2 的突变导致缺乏干扰素 γ , 导致其对癌细胞的抗增殖作用不敏感,从而出现了耐药。

7 肿瘤血管对肿瘤多药耐药的影响

TME 的异常可造成肿瘤血管曲张、多分支、整体分布不规则,肿瘤血管壁可见中断、狭窄及血管基底膜或血管平滑肌细胞缺失等变^[1],影响药物进入肿瘤内部,导致肿瘤细胞缺氧,间接影响肿瘤对化疗药物的敏感性。抑制 VEGF 及其受体目前已成为肿瘤的抗血管生成治疗热点,但抗血管生成药物同样存在耐药的现象,通常只需数月,便会会出现肿瘤的生长、进展和转移^[33]。近两年已有大量实验研究其耐药机制,如, LINDHOLM 等^[34]研究发现,除了 VEGF 信号通路,另有其他重要的通路与肿瘤血管生成有关,如基底细胞样肿瘤模型中,同时使用贝伐珠单抗和 PI3K/mTOR 信号通路抑制剂可明显

抑制肿瘤生长。晚期肾细胞癌中,临床观察发现,除外 VEGF,其他血管生成因子,如成纤维细胞生长因子 b(bFGF)、HGF、IL-6,在抗血管生成治疗进展之前出现增长^[35],可猜测当 VEGF 信号通路被阻断后可能会代偿性地使微环境中其他生长因子增多,从而导致了抗 VEGF 治疗耐药。

8 展 望

化疗是肿瘤治疗中重要的方式之一,而多药耐药往往导致患者化疗失败。已有大量研究表明肿瘤多药耐药的产生与肿瘤细胞所处的微环境密切相关,在肿瘤治疗中, TME 的重要作用日渐凸显,如何改变微环境因素似乎可以成为影响肿瘤耐药的新治疗方法。不断深入对 TME 与肿瘤多药耐药相关关系的研究,将增强对肿瘤生物学的本质及特性的认识,为肿瘤多药耐药的有效预防及治疗提供新的见解及方法。有研究使用多重刺激的树突状纳米组件可以分级地突破耐药性的顺序生理屏障,从而抑制细胞耐药^[36]; RNA 干扰技术已经在耐药性人肺癌细胞内通过靶向干扰 MDR1 基因的表达而达到了多药耐药的效果^[37];如何通过抑制 PI3K/Akt 通路从而达到抑制肿瘤细胞耐药的目的,已成为研究肿瘤耐药的热点。

然而, TME 变化复杂,影响因素多,其中的有形成分、物理组分、生化组分之间的关系错综复杂,相互协调、促进或相互拮抗,同时, TME 中对肿瘤多药耐药的许多机制尚不明确,导致抗肿瘤治疗出现多药耐药而治疗失败。调控 TME 以逆转多药耐药的研究大多还停留于体外细胞实验及早期动物实验阶段,还需要更多的活体实验或者临床试验来验证相关疗效及不良作用。

参考文献

- [1] RODVOLD J J, ZANETTI M. Tumor microenvironment on the move and the Aselli connection[J]. *Sci Signal*, 2016, 9(434): 13-20.
- [2] 何林燕, 杨翠霞, 王文涓, 等. 肿瘤相关巨噬细胞诱导乳腺癌耐药的实验研究[J]. *检验医学*, 2014, 29(9): 903-908.
- [3] YANG C, HE L, HE P, et al. Increased drug resistance in breast cancer by tumor-associated macrophages through IL-10/STAT3/bcl-2 signaling pathway[J]. *Med Oncol*, 2015, 32(2): 352-360.
- [4] IRELAND L, SANTOS A, AHMED M S, et al. Chemoresistance in pancreatic cancer is driven by stroma-derived insulin-like growth factors[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(23): 6851-6863.
- [5] MENG F, HENSON R, PATEL T. Chemotherapeutic stress selectively activates NF-kappa B-dependent AKT and VEGF expression in liver cancer-derived endothelial cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 293(2): 749-760.
- [6] GILBERT L A, HEMANN M T. DNA damage-mediated induction of a chemoresistant niche[J]. *Cell*, 2010, 143(3): 355-366.
- [7] POLANSKA U M, ORIMO A. Carcinoma-associated fibroblasts: non-neoplastic tumour-promoting mesenchymal cells[J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(8): 1651-1657.
- [8] SUN Y, ZHU D, CHEN F, et al. SFRP2 augments WNT16B signaling to promote therapeutic resistance in the damaged tumor microenvironment[J]. *Oncogene*, 2016, 35(33): 4321-4334.

- [9] GONCALVES-RIBEIRO S, GUILLEN D N, BERDIEL-ACER M, et al. Carcinoma-associated fibroblasts affect sensitivity to oxaliplatin and 5FU in colorectal cancer cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(37):59766-59780.
- [10] SHENG X, MITTELMAN S D. The role of adipose tissue and obesity in causing treatment resistance of acute lymphoblastic leukemia[J]. *Front Pediatr*, 2014, 2(53):53-60.
- [11] DOBBS J L, SHIN D, KRISHNAMURTHY S, et al. Confocal fluorescence microscopy to evaluate changes in adipocytes in the tumor microenvironment associated with invasive ductal carcinoma and ductal carcinoma in situ [J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(5):1140-1149.
- [12] WU W, MA D, WANG P, et al. Potential crosstalk of the interleukin-6-heme oxygenase-1-dependent mechanism involved in resistance to lenalidomide in multiple myeloma cells[J]. *FEBS J*, 2016, 283(5):834-849.
- [13] 王越, 李灵芝, 叶路, 等. 白细胞介素 6 诱导卵巢上皮性癌细胞对化疗药物产生耐药的机制研究[J]. *中华妇产科杂志*, 2010, 45(9):691-698.
- [14] ZHANG L, HANNAY J A, LIU J, et al. Vascular endothelial growth factor overexpression by soft tissue sarcoma cells: implications for tumor growth, metastasis, and chemoresistance[J]. *Cancer Res*, 2006, 66(17):8770-8778.
- [15] 康小红, 王立芳, 曹飞, 等. 肿瘤微环境中肝细胞生长因子介导 H1975 肺癌细胞对 afatinib 产生原发耐药[J]. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35(10):732-736.
- [16] 玄香兰, 安昌善, 周彩存. 肝细胞生长因子诱导敏感非小细胞肺癌细胞对吉非替尼耐药及机制的研究[J]. *中国肺癌杂志*, 2013, 16(1):1-6.
- [17] WEIGELT B, LO A T, PARK C C, et al. HER2 signaling pathway activation and response of breast cancer cells to HER2-targeting agents is dependent strongly on the 3D microenvironment[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2010, 122(1):35-43.
- [18] YU M, WANG J, MULLER D J, et al. In PC3 prostate cancer cells ephrin receptors crosstalk to $\beta 1$ -integrins to strengthen adhesion to collagen type I [J]. *Sci Rep*, 2015(5):8206-8210.
- [19] YANG D, SHI J, FU H, et al. Integrin $\beta 1$ modulates tumour resistance to gemcitabine and serves as an independent prognostic factor in pancreatic adenocarcinomas[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(9):12315-12327.
- [20] RENNER G, NOULET F, MERCIER M C, et al. Expression/activation of $\alpha 5\beta 1$ integrin is linked to the β -catenin signaling pathway to drive migration in glioma cells[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(38):62194-62207.
- [21] KUMAR S, VAIDYA M. Hypoxia inhibits mesenchymal stem cell proliferation through HIF1 α -dependent regulation of P27[J]. *Mol Cell Biochem*, 2016, 415(1/2):29-38.
- [22] HORRÉE N, GORT E H, VAN DER GROEP P, et al. Hypoxia-inducible factor 1 alpha is essential for hypoxic p27 induction in endometrioid endometrial carcinoma[J]. *J Pathol*, 2008, 214(1):38-45.
- [23] YANG Y, YANG X, YANG Y, et al. Exosomes; a promising factor involved in cancer hypoxic microenvironments [J]. *Curr Med Chem*, 2015, 22(36):4189-4195.
- [24] WÖRMANN S M, SONG L, JAI J, et al. Loss of P53 function activates JAK2-STAT3 signaling to promote pancreatic tumor growth, stroma modification, and gemcitabine resistance in mice and is asso[J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(1):180-193.
- [25] 魏慧君, 郭丽丽, 李林, 等. warburg 效应及其对肿瘤转移的影响[J]. *中国肺癌杂志*, 2015, 18(3):179-183.
- [26] GERWECK L E, VIJAYAPPA S, KOZIN S. Tumor pH controls the in vivo efficacy of weak acid and base chemotherapeutics[J]. *Mol Cancer Ther*, 2006, 5(5):1275-1279.
- [27] STEFFAN J J, SNIDER J L, SKALLI O, et al. Na⁺/H⁺ exchangers and RhoA regulate acidic extracellular pH-induced lysosome trafficking in prostate cancer cells[J]. *Traffic*, 2009, 10(6):737-753.
- [28] VELCHETI V, SCHALPER K A, CARVAJAL D E, et al. Programmed death ligand-1 expression in non-small cell lung cancer[J]. *Lab Invest*, 2014, 94(1):107-116.
- [29] JOSEPH R W, MILLIS S Z, CARBALLIDO E M, et al. PD-1 and PD-L1 expression in renal cell carcinoma with sarcomatoid differentiation [J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(12):1303-1307.
- [30] SU M, HUANG C X, DAI A P. Immune checkpoint inhibitors; therapeutic tools for breast cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(3):905-910.
- [31] YANG C Y, LIN M W, CHANG Y L, et al. Programmed cell death-ligand 1 expression in surgically resected stage I pulmonary adenocarcinoma and its correlation with driver mutations and clinical outcomes[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(7):1361-1369.
- [32] ZARETSKY J M, GARCIA-DIAZ A, SHIN D S, et al. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9):819-829.
- [33] DE OLIVEIRA R L, HAMM A, MAZZONE M. Growing tumor vessels; more than one way to skin a cat - implications for angiogenesis targeted cancer therapies[J]. *Mol Aspects Med*, 2011, 32(2):71-87.
- [34] LINDHOLM E M, KROHN M, IADEVAIA S, et al. Proteomic characterization of breast cancer xenografts identifies early and late bevacizumab-induced responses and predicts effective drug combinations[J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(2):404-412.
- [35] PORTA C, PAGLINO C, IMARISIO I, et al. Changes in circulating pro-angiogenic cytokines, other than VEGF, before progression to sunitinib therapy in advanced renal cell carcinoma patients[J]. *Oncology*, 2013, 84(2):115-122.
- [36] LI Y, XU X, ZHANG X, et al. Tumor-specific multiple stimuli-activated dendrimeric nanoassemblies with meta-

bolic blockade surmount chemotherapy resistance [J]. ACS Nano, 2017, 11(1):416-429.

[37] 王子瑞,白凤,张小英,等. GGI/MDR1 siRNA 逆转 A549/DDP 细胞多药耐药的研究[J]. 药学报, 2017, 52(2):309-

(收稿日期:2017-07-02 修回日期:2017-09-09)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.04.042

新辅助化疗在治疗局部晚期宫颈癌中的应用进展*

赵 辉 综述,吴玉梅 审校

(首都医科大学附属北京妇产医院妇科肿瘤科 100026)

[关键词] 局部晚期;宫颈癌;新辅助化疗

[中图分类号] R737.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)04-0558-03

在世界范围内,每年因宫颈癌死亡的人数高达 26.6 万人,在某些地区,宫颈癌依然是导致女性死亡的妇科恶性肿瘤首因^[1],我国为宫颈癌高发地区,每年死于宫颈癌的超过 13 万。尽管随着宫颈癌早期筛查的普及与积极干预治疗,我国宫颈癌的发病率已降至女性恶性肿瘤第 2 位,其发病率及死亡率逐年下降,但性教育的缺失、过早性行为及性生活紊乱等社会和个人因素导致年轻女性罹患宫颈癌的发生率明显增加,近年来宫颈癌发病呈明显年轻化趋势,这为社会及家庭带来了沉重的负担。如何提高年轻宫颈癌患者,尤其是对于局部肿瘤比较大的患者的生存质量、尽可能保留其生育功能已经成为新的挑战^[2]。国际妇产科联盟(international federation of gynecology and obstetrics, FIGO)指出,尽管手术的技巧、放疗设备和技术水平有了很大的发展和提高,但自 1950 年以来,宫颈癌患者生存率并未明显改善。临床分期是决定肿瘤患者预后的最主要影响因素,但是对于同期别的宫颈癌,肿瘤大小却成为影响预后的重要因素。新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)可以提高局部晚期宫颈癌(locally advanced cervical cancer, LACC)手术率及降低手术并发症,减少术后补充治疗率。NACT 为渴望保留生育功能的 LACC 患者提供了手术机会。本文就 NACT 在治疗 LACC 中的应用进展综述如下。

1 LACC 概述

20 世纪 90 年代提出了 LACC 的概念。从广义上讲, LACC 包括 I_{b2}~IV_a 期的宫颈癌,从狭义来说, LACC 单指局部肿瘤直径大于 4 cm 的早期宫颈癌,即 I_{b2} 和 II_{a2} 期。国内研究,也多数将 LACC 定义为 I_{b2} 和 II_{a2} 期。尽管 I_{b2} 和 II_{a2} 期属于早期宫颈癌,但其肿瘤体积较大,易复发、转移,治疗效果不佳,预后较差。有文献报道, I_{b1} 期宫颈癌 5 年生存率为 80%~95%, II_{a1} 期为 79.7%, 而 I_{b2}~II_{a2} 期的 5 年生存率则降至 50%~60%^[3]。因此,如何提高 LACC 的治疗策略成为近年来妇科肿瘤领域的热点问题。

2 NACT 在 LACC 治疗中的应用

1982 年, FREI^[4] 首次将 NACT 应用于肿瘤治疗,即在恶性肿瘤局部实施手术或放疗前先行化疗,以期缩小肿瘤体积、改善子宫旁浸润、提高总体治疗效果。目前 NACT 已经成为某些肿瘤,如乳腺肿瘤、骨肉瘤、肺癌、胃肠道肿瘤、头颈部肿瘤等综合治疗中的一项重要内容。在妇科肿瘤领域, NACT 也

已成为 LACC 患者综合治疗中重要的组成部分。在欧洲、亚洲,尤其是日本及拉丁美洲地区, NACT 已经成为 LACC 的标准治疗之一。

2.1 NACT 对于 LACC 的影响 起初,由于同步放、化疗对晚期宫颈癌患者治疗效果优于单纯放疗,引起了人们对于宫颈癌化疗敏感性的思考,从而进一步激发了近 20 多年来的对于宫颈癌 NACT 的研究,并且在许多研究中, LACC 已经被证明是可以获益的^[5]。现有的观点认为,对 LACC 患者行 NACT 治疗的主要目的如下:(1)使肿瘤体积缩小,并且改善宫旁浸润情况,使得手术更容易切除;(2)降低肿瘤细胞活力,使得术中播散及术后转移的风险降低;(3)通过化疗提高放疗的敏感性,起到放疗增敏作用;(4)通过术前化疗评价肿瘤对化疗的敏感性,为制订术后治疗方案提供依据。

2.2 NACT 应用于 LACC 的化疗方案 目前,临床上治疗宫颈鳞癌的常用方案有 TP(紫杉醇+顺铂)、PVB(顺铂+长春新碱+平阳霉素)、TIP(紫杉醇+异环磷酰胺+顺铂)、BIP(博来霉素+异环磷酰胺+顺铂/卡铂)、DC(多西他赛+卡铂)等^[6-9]。多数采用 2~3 个疗程。ANGIOLI 等^[10] 的研究则认为对于 LACC 患者进行 NACT,卡铂与顺铂疗效相似,故联合化疗多以铂类药物为基础。SHOJI 等^[11] 进行的一项 II 阶段临床试验结果显示,顺铂联合伊立替康进行 2 个疗程 NACT 后根治性手术,总反应率为 83.3%(35/42),其中,完全缓解占 16.7%(7/42),总手术率为 88.1%(37/42)。

2.3 NACT 应用于 LACC 的给药方式 对于 LACC 行 NACT 的给药途径,主要有动脉介入及静脉给药两种。动脉介入治疗通过准确的靶向给药,使大剂量、高浓度化疗药物集中在肿瘤局部,可充分发挥化疗药物杀灭肿瘤细胞的浓度效应,同时药物与血浆蛋白结合少,游离型增多,术前经盆腔动脉灌注化疗可明显缩小肿瘤体积,尤其对宫旁浸润效果明显,可明显提高手术切除率。有研究认为,尽管术后病理显示动脉介入组宫旁浸润率更低(12.5% vs. 38.1%, $P < 0.05$),但与静脉给药相比,其阴道切缘阳性率、淋巴转移率及脉管癌栓率均差异无统计学意义($P > 0.05$),且两组复发率、远处转移率及 5 年生存率相当(16.0% vs. 12.3%, 9.1% vs. 8.5% 及 79.5% vs. 84.9%),如果考虑到经济及便利问题,静脉给药似乎更为可行^[12]。

* 基金项目:北京市科委重大项目(D151100001915001)。 作者简介:赵辉(1978-),主治医师,硕士研究生,主要从事妇科恶性肿瘤相关的研究。