

缺氧诱导因子-1 在恶性肿瘤发生、发展和治疗中的作用

朱小康 综述, 韩福生 审校

[关键词] 肿瘤; 缺氧诱导因子-1; 综述

[中国图书资料分类法分类号] R 73 [文献标识码] A

缺氧是肿瘤生长演进过程中的普遍现象,与肿瘤细胞的侵袭、转移、放、化疗的敏感性及预后密切相关。缺氧诱导因子-1(HIF-1)在人体恶性肿瘤中广泛存在,是缺氧条件下维持氧稳进的一种转录激活因子,能激活许多缺氧反应性表达的基因,对维持肿瘤细胞的能量代谢,新生血管生成,促进肿瘤增殖和转移起重要的调控作用^[1]。

1 HIF-1 的分子结构和生物学特性

1.1 结构 HIF-1 属于 bHLH-PAS 家族成员,由 Wang 等^[2]在低氧的肝细胞癌细胞株 Hep3B 细胞核的提取物中发现,以异源二聚体的形式存在,由 120 kDa 的 α 亚单位(HIF-1 α)和 91~94 kDa 的 β 亚单位(HIF-1 β)组成。HIF-1 β 是许多 bHLH 蛋白的共同亚单位,与稳定 HIF-1 及其二聚化有关,在正常细胞和缺氧细胞的细胞核和细胞质中均有表达;HIF-1 α 是唯一的氧调节亚单位,它决定 HIF-1 的活性,常氧状态下细胞虽不断地合成 HIF-1 α ,由于受泛素蛋白酶体系统的作用迅速降解,很难检测到^[3]。但在缺氧状态时则降解阻止^[4]。有研究指出^[5]当环境内氧浓度超过 5% 时,HIF-1 α 迅速被蛋白降解,半衰期 < 5 min。HIF-1 β 亚基虽然对氧的依赖性弱,但它是 HIF-1 发挥生物学作用不可缺少的组成部分。HIF-1 α 只有与 HIF-1 β 结合才能形成有活性的 HIF-1,再结合到靶基因的启动子或增强子的缺氧反应原件(HRE)上,从而启动靶基因的表达。HRE 是受 HIF-1 α 调节的因子或酶所必须具有的一段基因序列,即 5'-TAC GTG CT-3'^[6]。

1.2 生物学特性 所有细胞对氧的需求都是基本的,缺氧导致 HIF-1 α 在细胞核内快速积聚,从而激活细胞内的很多基因,使其转录和表达发生变化从而产生缺氧的适应证。研究发现^[7],HIF-1 α 参与调控转录活性的下游靶基因多达 60 多种,主要有促进血管生成的血管内皮生长因子(VEGF),活化葡萄糖转运的葡萄糖载体 1(GLUT1)和与糖酵解途径有关的乳酸脱氢酶(LDH-A),诱导红细胞生成的促红细胞生成素(EPO),诱导性一氧化氮酶(iNOS)的转录,胰岛素样生长因子 IGF-2、IGF 结合蛋白,参与血管重塑和紧张度的内皮素-1、转铁蛋白等。

1.3 HIF-1 的调节因素 (1)缺氧、低氧下 HIF-1 α 合成的调节在翻译和翻译后水平,体外试验发现人类细胞经低氧诱导后未发现 HIF-1 α mRNA 的表达升高,加重低氧程度只能增加 HIF-1 α 蛋白稳定性和表达水平^[8]; (2)癌基因和抑癌基

因的突变,如 Ras、Src、Mtor 等癌基因的激活,p53、希佩尔-林道肿瘤抑制基因、磷酸酯酶基因等抑癌基因的缺失均可引起 HIF-1 的表达^[9]; (3)生长因子或细胞因子,如表皮生长因子(EGFR)、转化生长因子受体(TGFR)、胰岛素样生长因子(IGFR)均增强 HIF-1 DNA 的结合能力和转录活性,促进 HIF-1 目标基因的表达; (4)活性氧簇(ROS)作为肿瘤启动剂能稳定 HIF-1 α 并促进转录活性。

2 HIF-1 与恶性肿瘤

2.1 HIF-1 在恶性肿瘤中普遍有高表达 Talks 等^[10]发现大多数实体瘤有 HIF-1 蛋白过表达,包括结直肠、膀胱、脑、乳腺、胰腺、前列腺和肾脏肿瘤,但在正常组织中均不能测及。Zhong 等^[11]用免疫组织化学方法分析 179 例肿瘤标本发现,其中 19 种人类常见肿瘤中有 13 种 HIF-1 α 呈不同程度的表达。HIF-1 α 不仅在恶性肿瘤局部和转移区均有普遍性高表达,且在转移癌中更为明显,但在良性肿瘤组织中处于正常水平。HIF-1 α 在人类多种肿瘤的一些癌前病变和早期癌变中高表达^[11]。王丽等^[12]研究显示,HIF-1 α 在子宫内膜癌中的表达率为 77.8%,与单纯性增生、复杂性增生及不典型增生比较差异均有统计学意义,提示细胞缺氧出现在癌变发生之前,并持续肿瘤发生的全过程,HIF-1 α 异常表达可能是癌变过程的早期行为。Birner 等^[13]检测 102 例上皮卵巢癌、50 例卵巢交界性肿瘤和 20 例卵巢囊腺瘤患者术后标本,显示 68.6% 卵巢癌细胞中 HIF-1 α 过表达,88% 交界性肿瘤细胞中 HIF-1 α 蛋白表达增强。HIF-1 α 有可能成为一种新的癌前病变标志物。

2.2 HIF-1 与肿瘤分级和分期 Lee 等^[14]报道,HIF-1 的表达与淋巴结转移和临床分期无明显关系,而严青等^[15]研究发现,HIF-1 的表达与患者性别、年龄、病理类型、有无淋巴结转移和临床分期等无关系,但与肿瘤分化程度密切相关,分化程度低的组织中 HIF-1 的表达率较高。Nakayama 等^[16]报道,用逆转录-聚合酶链反应检测 60 例卵巢癌标本,发现 HIF-1 除与肿瘤病理分级相关外,与患者年龄、临床阶段及组织学亚型均无关。Ozbudak 等^[17]应用免疫组织化学方法对 100 例子官内膜癌标本研究时发现,在 III~IV 期中 HIF-1 的阳性表达率为 100%,而在 I 期和 II 期中分别为 9% 和 50%,且与肿瘤临床病理分期有关。因此,HIF-1 在肿瘤分级、分期中的研究尚待进一步探讨,或与种族不同有关,或因研究病例数偏少。

2.3 HIF-1 与肿瘤生长 恶性肿瘤生长特点之一是增生失控,肿瘤组织增生过快必然会造成局部组织严重缺氧和代谢紊乱,缺氧条件下瘤组织内许多基因的转录和表达发生变化,对缺氧作出应激反应,这些基因被称为缺氧反应基因

[收稿日期] 2009-06-05

[基金项目] 安徽省教育厅自然科学研究计划项目(2005KJ289)

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 肿瘤外科,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 朱小康(1984-),男,硕士研究生。

(hypoxia response gene, HRC)。每个靶基因可以有一个或几个与 HIF-1 结合的缺氧反应元件,靶基因转录启动后,相应的蛋白产物增加,从而增加供血、供氧、供能,改善恶性肿瘤组织增生过快而造成局部组织缺氧和供能之间的不平衡,促进自身的生长和转移。

2.4 HIF-1 与肿瘤血管生成 恶性肿瘤在发生、发展和转移过程中,其对缺氧的耐受性和新生血管形成是至关重要的。HIF-1 表达增加可使肿瘤血管形成或相关基因表达升高,包括 VEGF、纤维母细胞生长因子(FGF)、TGFR。VEGF 在肿瘤血管形成中起关键作用,它包括 VEGFA、VEGFB、VEGFC、VEGFD、VEGFE 和胎盘生长因子(PLGF)^[18]。VEGF 在新生血管中的作用主要有诱导血管内皮细胞增殖,增加血管通透性,增加血管外纤维性凝胶从而支持肿瘤血管内皮细胞生长,增加肿瘤血管,使肿瘤得到血液供应而支持生长^[19]。Buchler 等^[20]发现,在胰腺癌组织中存在缺氧状态,缺氧状态可诱导胰腺癌细胞系 VEGF 的表达,而 HIF-1 可能起重要作用。而敲除 HIF-1 基因或阻断 HIF-1 转录可使肿瘤细胞不分泌 VEGF,抑制肿瘤新生血管的形成^[21]。Skinner 等^[22]研究并阐述了 HIF-1 可通过磷酸肌醇激酶(PI3K)-AKT 信号通路调节 VEGF 的转录活性。

2.5 HIF-1 与肿瘤细胞侵袭能力 HIF-1 的过表达与肿瘤细胞的转移有很大关系,主要体现在:(1)降解细胞间的黏附作用。Imai 等^[23]对培养的卵巢癌细胞株 SKOV3、OVCAR3 和正常卵巢上皮细胞进行免疫组织化学染色分析,发现 HIF-1 表达水平与 E-钙黏蛋白(E-cad)呈负相关。缺氧环境下,肿瘤细胞通过上调 E-cad 转录抑制因子 Snail 使 E-cad 的表达减少,导致细胞间的黏附作用减少,从而促进肿瘤细胞脱落,有效增加肿瘤细胞的血型转移。(2)降解基质,促进肿瘤细胞迁移。HIF-1 可引起基质金属蛋白酶类的表达增加,进而促进恶性肿瘤的转移。Muñoz-Nájjar 等^[24]研究发现,HIF-1 可刺激人结肠癌 HCT116 细胞浸润人工三维基膜,诱导组织蛋白酶 D、基质金属蛋白酶-2(MMP-2)等多种与肿瘤侵袭和转移相关的因子。这些因子在肿瘤细胞尤其是上皮源性肿瘤突破基膜向下浸润生长直至远处转移的过程中发挥着重要作用^[25]。(3)通过转移基因促进肿瘤转移。Yoo 等^[26]研究发现,HIF-1 的表达与肿瘤转移基因引起的肿瘤转移有密切关系。Yang 等^[27]发现 HIF-1 可以调节与肿瘤转移密切相关的 TWIST 基因,促进肿瘤转移。(4)促进一些细胞因子受体的增加和肿瘤细胞的转移。HIF-1 可使肿瘤细胞趋化因子受体 CXCR4 增加和肿瘤细胞的转移并使其定位于远处特定靶器官。Bernards^[28]研究发现缺氧时 c-MET 受体增加,与肝细胞生长因子(HGF)结合增强肿瘤细胞的侵袭性。因此,HIF-1 可作为衡量早期肿瘤侵袭能力的标志物,对判断癌细胞原位生长和远处转移有重要作用。

2.6 HIF-1 与肿瘤组织能量代谢 组织生长离不开 ATP 的参加,HIF-1 诱导产生 EPO 表达增加,促进红细胞生成,减轻肿瘤缺氧。NO 有扩血管作用,可增加局部血流量。HIF-1 也可以与能量代谢相关的酶产生协同作用,并可上调无氧糖酵解有关基因。Elser 等^[29]研究发现,HIF-1 可以通过多聚聚合酶(poly ADP-ribose polymerase, PADPRP)组成复合体,激

活 HIF-1 依赖性的基因表达,维持肿瘤细胞稳定能量代谢。Griffiths 等^[30]用核磁共振及其辅助技术监测 HEPA-1 鼠肝癌的代谢改变,HIF-1B 野生型和 HIF-1B 缺失型两组肿瘤大小一致,血管、血供无明显差别,但野生型肿瘤比缺失型肿瘤的 ATP 含量高 5 倍,表明 HIF-1 能促进细胞代谢。

2.7 HIF-1 与肿瘤细胞凋亡 研究显示^[31],HIF-1 有促进肿瘤细胞凋亡和抗凋亡的双重作用,HIF-1 过表达抑制线粒体细胞色素 C 的凋亡途径,增加细胞 Ca^{2+} 浓度,抑制活性氧簇的产生,导致半胱天冬酶 caspase-9 和 caspase-3 的失活,下调凋亡前蛋白 Bax 和 Bak,上调 BCL-2 和 BCL-XL,使癌细胞耐受缺氧诱导的凋亡。细胞死亡因子 Bnip3 是凋亡前的一种蛋白,为 BCL-2 家族的成员,因启动子含有 HRE,可以被 HIF-1 活化,从而诱导凋亡^[32]。

2.8 HIF-1 与患者预后 HIF-1 可调控多药耐药基因 1 的表达,诱导 P 糖蛋白表达升高导致肿瘤细胞对化疗药物的耐受增加^[33],也可通过降低凋亡潜能细胞的选择作用及多药耐药基因表达等导致肿瘤细胞对放、化疗敏感性降低。Burri 等^[34]证明 HIF-1 α 与治疗前血红蛋白有一定相关性,HIF-1 α 高表达患者肿瘤无进展时间和总生存时间都明显较短。Koukourakis 等^[35]研究 918 例头颈肿瘤中 116 例接受连续加速超分割放射治疗 54 Gy,82 例常规放疗 66 Gy,进行回顾性 HIF-1 α 和 CA-9 α (可反映 HIF-1)的免疫组织化学 HIF-1 α 和 CA-9 α 阴性患者局控率和五年生存率明显好于阳性者,多因素分析显示 HIF-1 α 是影响患者生存的危险因素($RR=2.07$)。

3 HIF-1 靶向治疗及应用前景

HIF-1 α 在许多实体肿瘤中高表达,且诱导肿瘤细胞放、化疗耐受性,在肿瘤生长浸润、转移、凋亡及恶性程度增高中起关键作用,这决定了以 HIF-1 为靶点的治疗有望用于临床。Welsh 等^[36]认为 HIF-1 α 抑制剂使接种了 HT-29 结肠癌株的小鼠移植瘤减小,并伴大量肿瘤细胞凋亡。Gordan 等^[37]在放、化疗时合并运用 HIF-1 α 抑制治疗,可以提高结肠癌治疗效果。目前报道阻断 HIF-1 的方法有:(1)基因治疗,手段有反义基因治疗、RNA 干扰和 HIF-1/HRE 基因表达系统。Li 等^[38]用 RNA 干扰技术干预 HIF-1 α 的表达明显抑制了移植瘤的生长。(2)阻断相关信号转导通路,如磷酸酰肌醇 3-激酶-AKT、胞外信号调节激酶和丝裂原活化蛋白激酶。(3)影响 HIF-1 合成或稳定性的药物,如 I 型拓扑异构酶抑制剂喜树碱类化合物,Belozero 等^[39]提出喜树碱类化合物对 HIF-1 的调控并将其作为 HIF-1 非选择性化学抑制剂。(4)机制不明地抑制 HIF-1 的小分子硫氧还蛋白抑制剂、2-甲氧雌二醇(2ME₂)等。

4 小结

HIF-1 靶向治疗已成为肿瘤治疗的热点,临床的应用前景有赖于我们对 HIF-1 调节肿瘤生长、浸润、转移和耐药性机制更深入的了解,相信将来 HIF-1 α 靶向治疗与缺氧靶向治疗会为肿瘤治疗带来新的希望。

[参 考 文 献]

- [1] Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy[J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3(10): 721-732.

- [2] Wang GL, Semenza GL. General involvement of hypoxia-inducible factor 1 in transcriptional response to hypoxia [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1993, 90(9):4304-4308.
- [3] Salceda S, Caro J. Hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) protein is rapidly degraded by the ubiquitin-proteasome system under normoxic conditions. Its stabilization by hypoxia depends on redox induced changes [J]. J Biol Chem, 1999, 272(36):22642-22654.
- [4] Kallio PJ, Pongratz I, Gradin K, et al. Activation of hypoxia inducible factor-1 α : posttranscriptional regulation and conformational change by recruitment of the Arnt transcription factor [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1997, 94(11):5667-5672.
- [5] Jaakkola P, Mole DR, Tian YM, et al. Targeting of HIF- α to the von Hippel-Lindau ubiquitylation complex by O₂-regulated prolyl hydroxylation [J]. Science, 2001, 292(5516):468-472.
- [6] Semenza GL. Expression of hypoxia inducible factor 1: mechanisms and consequence [J]. Biochem Pharmacol, 2000, 59(1):47-53.
- [7] Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy [J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3(10):721-732.
- [8] 黄磊, 敖启林, 马丁, 等. 低氧对紫杉醇诱导的人卵巢癌细胞 A2780 凋亡的影响及其机制 [J]. 癌症, 2005, 24(4):408-413.
- [9] Chi JT, Wang Z, Nuyten DS, et al. Gene expression programs in response to hypoxia: cell type specificity and prognostic significance in human cancers [J]. PLoS Med, 2006, 3(3):E47.
- [10] Talks KL, Turley H, Gatter KC, et al. The expression and distribution of the hypoxia-inducible factors HIF-1 α and HIF-2 α in normal tissues, cancers and tumor-associated macrophages [J]. Am J Pathol, 2000, 157(2):411-421.
- [11] Zhong H, De Marao AM, Laughner E, et al. Over expression of hypoxia inducible factor 1 α in common human cancers and their metastases [J]. Cancer Res, 1999, 59(22):5830-5835.
- [12] 王丽, 刘欣, 孙乃英, 等. HIF-1 α , GLUT-1 在子宫内膜癌中的表达及意义 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2009, 36(2):152-154.
- [13] Birner P, Schindl M, Obermair A, et al. Expression of hypoxia-inducible factor 1 α in epithelial ovarian tumors; its impact on prognosis and on response to chemotherapy [J]. Clin Cancer Res, 2001, 7(6):1661-1668.
- [14] Lee CH, Lee MK, Kang CD, et al. Differential expression of hypoxia inducible factor 1 α and tumor cell proliferation between squamous cell carcinomas and adenocarcinomas among operable non-small cell lung carcinomas [J]. J Korean Med Sci, 2003, 18(2):196-203.
- [15] 严青, 伍钢, 戈伟, 等. 非小细胞肺癌组织 HIF-1 α 和 CAIX 及 VEGF 表达临床意义的探讨 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2009, 16(1):36-39.
- [16] Nakayama K, Kanzaki A, Hata K, et al. Hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) gene expression in human ovarian carcinoma [J]. Cancer Lett, 2002, 176(2):215-223.
- [17] Ozbudak IH, Karaveli S, Simsek T, et al. Neoangiogenesis and expression of hypoxia-inducible factor 1 α , vascular endothelial growth factor, and glucose transporter-1 in endometrioid type endometrium adenocarcinomas [J]. Gynecol Oncol, 2008, 108(3):603-608.
- [18] Kunz M, Ibrahim SM. Molecular responses to hypoxia in tumor cells [J]. Mol Cancer, 2003, 2:23.
- [19] Duffy JP, Eibl G, Reber HA, et al. Influence of hypoxia and neoangiogenesis on the growth of pancreatic cancer [J]. Mol Cancer, 2003, 2:12.
- [20] Buchler P, Reber HA, Buchler M, et al. Hypoxia inducible factor 1 regulates vascular endothelial growth factor expression in human pancreatic cancer [J]. Pancreas, 2003, 26(1):56-64.
- [21] Bulchler P, Reber HA, Buchler M, et al. Antiangiogenic activity of genistein in pancreatic carcinoma cells is mediated by the inhibition of hypoxia-inducible factor-1 and the down-regulation of VEGF gene expression [J]. Cancer, 2004, 100(1):201-210.
- [22] Skinner HD, Zheng JZ, Fang J, et al. Vascular endothelial growth factor transcriptional activation is mediated by hypoxia-inducible factor 1 α , HDM2, and p70S6K1 in response to phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling [J]. Biol Chem, 2004, 279(44):45634-45651.
- [23] Imai T, Horiuchi A, Wang C, et al. Hypoxia attenuates the expression of E-cadherin via up-regulation of SNAIL in ovarian carcinoma cells [J]. Am J Pathol, 2003, 163(4):1437-1447.
- [24] Muñoz-Nájjar UM, Neurath KM, Vumbace F, et al. Hypoxia stimulates breast carcinoma cell invasion through MT1-MMP and MMP-2 activation [J]. Oncogene, 2006, 25(16):2379-2392.
- [25] Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy [J]. Nat Rev Cancer, 2003, 3(10):721-732.
- [26] Yoo YG, Kong G, Lee MO. Metastasis-associated protein 1 enhances stability of hypoxia-inducible factor-1 α protein by recruiting histone deacetylase 1 [J]. EMBO J, 2006, 25(6):1231-1241.
- [27] Yang MH, Wu MZ, Chiou SH, et al. Direct regulation of TWIST by HIF-1 α promotes metastasis [J]. Nat Cell Biol, 2008, 10(3):295-305.
- [28] Bernard R. Cancer: cues for migration [J]. Nature, 2003, 425(6955):247-248.
- [29] Elser M, Borsig L, Hassa PO, et al. Poly(ADP-ribose) polymerase 1 promotes tumor cell survival by coactivating hypoxia-inducible factor-1-dependent gene expression [J]. Mol Cancer Res, 2008, 6(2):282-290.
- [30] Griffiths JR, McSheehy PM, Robinson SP, et al. Metabolic changes detected by *in vivo* magnetic resonance studies of HEPA-1 wild-type tumors and tumors deficient in hypoxia-inducible factor-1 β (HIF-1 β): evidence of an anabolic role for the HIF-1 pathway [J]. Cancer Res, 2002, 62(3):688-695.
- [31] Sasabe E, Tatemoto Y, Li D, et al. Mechanism of HIF-1 α -dependent suppression of hypoxia-induced apoptosis in squamous cell carcinoma cells [J]. Cancer Sci, 2005, 96(7):394-402.
- [32] Althaus J, Bernaudin M, Petit E, et al. Expression of the gene encoding the pro-apoptotic BNIP3 protein and stimulation of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) protein following focal cerebral ischemia in rats [J]. Neurochem Int, 2006, 48(8):687-695.
- [33] Comerford KM, Wallace TJ, Karhausen J, et al. Hypoxia inducible factor1 dependent regulation of the multidrug resistance (MDR1) gene [J]. Cancer Res, 2002, 62(12):3387-3394.

- [34] Burri P, Djonov V, Aebersold DM, *et al.* Significant correlation of hypoxia-inducible factor-1 α with treatment outcome in cervical cancer treated with radical radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(2):494-501.
- [35] Koukourakis MI, Bentzen SM, Giatromanolaki A, *et al.* Endogenous markers of two separate hypoxia response pathways (hypoxia inducible factor 2 α and carbonic anhydrase 9) are associated with radiotherapy failure in head and neck cancer patients recruited in the CHART randomized trial [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(5):727-735.
- [36] Welsh S, Williams R, Kirkpatrick L, *et al.* Antitumor activity and

- pharmacodynamic properties of PX-478, an inhibitor of hypoxia-inducible factor-1 α [J]. *Mol Cancer Ther*, 2004, 3(3):233-244.
- [37] Gordan JD, Simon MC. Hypoxia-inducible factors: central regulators of the tumor phenotype [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2007, 17(1):71-77.
- [38] Li L, Lin X, Staver M, *et al.* Evaluating hypoxia-inducible factor-1 α as a cancer therapeutic target via inducible RNA interference *in vivo* [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(16):7249-7258.
- [39] Belozherov VE, Van Meir EG. Hypoxia inducible factor-1: a novel target therapy [J]. *Anticancer Drugs*, 2005, 16(9):901-909.

[文章编号] 1000-2200(2010)02-0214-04

· 综述 ·

子宫颈小细胞癌的研究进展

杨波 综述, 李胜泽 审校

[关键词] 子宫颈肿瘤; 癌, 小细胞; 诊断; 治疗; 综述

[中国图书资料分类法分类号] R 737.33 [文献标识码] A

子宫颈小细胞癌 (small cell carcinoma of cervix, SCCC) 是一种少见而独特的原发恶性肿瘤, 属神经内分泌癌, 是最具侵袭性的妇科恶性肿瘤之一, 易早期发生盆腔淋巴结和远处转移, 其预后差^[1]。几十年来, 对 SCCC 的研究以个案和小组病例报道为主, 其命名超过 15 种, 常见的名称有类癌、嗜银细胞癌、分化小细胞癌、燕麦细胞癌、小细胞未分化癌、神经内分泌癌、伴神经上皮特点的小细胞癌、伴鳞状细胞癌的类型、伴腺癌的类型、伴类癌特点的腺癌等^[2]。1997 年美国癌症研究会根据子宫颈内分泌肿瘤与发生于肺的同类肿瘤在形态上的相似性, 将子宫颈内分泌肿瘤分为典型类癌、不典型类癌、大细胞神经内分泌癌和小细胞癌 4 类^[3], 使 SCCC 有了明确的归类 and 描述。其中 SCCC 较类癌和大细胞神经内分泌癌常见^[2]。近年随着病理诊断技术的发展和临床、病理医生对 SCCC 的不断深入认识, 尤其对小细胞癌成组病例分析报道增多, 其基础研究及临床诊断治疗都取得一定进展, 现就其相关进展作一综述。

1 临床特征

SCCC 占子宫颈恶性肿瘤的 0.31%~2%^[4]。SCCC 可单独发生于子宫颈, 也可与鳞癌或腺癌并发, 易被误诊为分化鳞癌或腺癌。McCusker 等^[5] 研究结果显示, SCCC 发病率为 0.26/10⁶, 同期子宫颈鳞癌的发病率为 25/10⁶。随着时间的推移, SCCC 的发病率逐渐增加, 子宫颈鳞癌发病率呈下降趋势, SCCC 的平均发病年龄为 42~45 岁^[6]。在妊娠次数、种族、社会经济状况、肿瘤大小、生长方式、间质浸润深度及临床期别等方面, SCCC 与常见类型子宫颈癌相比差异无统计学意义^[7]。SCCC 主要临床症状为不规则阴道流血或接触性出血, 有患者表现为阴道排液^[8], 也有报道^[4,9] 约 20%

患者无明显症状。绝大多数患者临床及实验室检查无激素分泌异常的表现, 偶见异位内分泌、副癌综合征表现, 如低血糖、柯兴综合征、肌无力综合征、类癌综合征等^[10]。Straughn 等^[10] 认为, SCCC 分泌的激素多肽是非活性形式, 量少或很快在血液循环中消失; 即使这些激素多肽被激活, 在外周循环中也会马上被抑制失活。故临床上极少数患者出现上述内分泌症状, 最常见为血清中促肾上腺皮质激素 (ACTH) 升高而引起柯兴综合征^[11]。

2 生物学行为

SCCC 与小细胞肺癌 (SCLC) 有许多共同之处: 常见淋巴结受累及脉管浸润, 易发生血行转移。虽然 70%~80% SCCC 患者就诊时为 I 期或 II 期, IV 期约占 10%, 但由于肿瘤细胞可以不浸润子宫颈表面, 而是弥漫性浸润子宫颈间质, 故早期患者盆腹腔淋巴结转移率及淋巴血管间隙受侵 (LVSI) 率明显高于常见类型子宫颈癌。与普通类型的子宫颈癌比较, SCCC 易发生远处器官转移, 转移部位常见于骨、肺、肝、脑、脑膜、膀胱、尿道、胰腺等^[12]。Boruta 等^[13] 报道 34 例 I b~II a 期 SCCC 患者, 淋巴结阳性占 52% (15/29), 淋巴脉管间隙受累占 78% (21/27)。Viswanathan 等^[14] 报道 21 例神经内分泌抗体阳性的 SCCC 患者中位生存时间 38 个月, 大部分患者死前出现血行远处转移。SCCC 常合并有原发性卵巢癌或其他类型子宫颈癌, 这在子宫颈鳞状细胞癌中极少见^[15]。由此可见, SCCC 淋巴血管转移发生早, 复发率及病死率高, 易合并其他原发性肿瘤, 表现出高度侵袭性的生物学特性。因此, 对 SCCC 患者治疗之前应全面检查以排除远处转移, 避免不适当治疗。SCCC 生物学行为与 SCLC 类似, 但与 SCLC 和其他肺外小细胞癌不同的是 SCCC 具有更高的治愈率。

3 病理学特征

Albores-Saavedra 等^[17] 定义 SCCC 的病理特征为癌细胞小而圆或纺锤状, 胞质少, 核染色质颗粒状、深染, 无核仁或

[收稿日期] 2009-10-22

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 妇瘤科, 安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 杨波 (1980-), 男, 硕士研究生, 主治医师。