

基因检测指导下晚期宫颈癌个体化治疗的临床应用

雍家慧, 陈象逊, 罗薇薇, 杨明威, 钱雯川, 张冬娟, 吕 银, 杨 林

摘要 目的 探讨 *MDR1* (G26677T/A)、*GSTP1* (Ile105Val A/G)、*CDA* (A79C) 三个基因对中晚期宫颈癌患者临床治疗的指导意义。方法 选取 46 例确诊为中晚期宫颈癌的患者随机分为实验组和对照组, 其中实验组 23 例, 对照组 23 例。通过检测实验组患者外周血中 *MDR1* (G26677T/A)、*GSTP1* (Ile105Val A/G)、*CDA* (A79C) 多态性位点基因型, 根据体外检测结果对实验组患者选用敏感度高的药物进行化疗, 对照组统一选用紫杉醇联合顺铂化疗, 同时两组均进行放射治疗。观察两组患者临床疗效及不良反应。结果 实验组患者治疗总有效率为 95.65%, 对照组为 73.91%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。在不良反应方面, 两组患者骨髓抑制、胃肠道反应、肝肾功能损害比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。同时, 实验组中药物敏感组与不敏感组基因型分布比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 *MDR1* (G26677T/A)、*GSTP1* (Ile105Val A/G)、*CDA* (A79C) 基因的表达情况与中晚期宫颈癌综合治疗疗效有密切联系, 有可能成为指导下晚期宫颈癌选择化疗方案的重要指标。

关键词 宫颈癌; 基因检测; *MDR1* (G26677T/A); *GSTP1* (Ile105Val A/G); *CDA* (A79C)

中图分类号 R 737.33

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2019)09-1419-06
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.09.018

宫颈癌是全球女性第四大常见恶性肿瘤, 严重危害女性健康^[1]。联合放化疗是中晚期宫颈癌的标准治疗手段^[2]。以顺铂为基础的同步放化疗方案使宫颈癌患者的生存获益显著增加, 但 30%~40% 患者未能达到对同步放化疗的完全反应^[3], 同时铂类耐药是导致患者预后不佳的重要因素。患者基因构成的差异是患者对化疗效果差异的原因之一^[4]。大量研究表明, *MDR1* (G26677T/A) 基因存在 G2677T/A 多态性, 它与紫杉醇的疗效相关, 2677GG 基因型患者的总生存期差于 GA、GT、TT、

TA 基因型患者; *GSTP1* (Ile105Val A/G) 基因密码子 105A>G 变异使 GST 对化疗药物的解毒能力下降, 细胞内药物量增加, 疗效较好; *CDA* (A79C) 基因中的 *CDA* 79A/A 或 *CDA* 79A/C 型的晚期非小细胞肺癌患者在接受吉西他滨治疗后有明显生存获益, 其总生存期与携带 *CDA* 79C/C 患者相比显著延长 ($P < 0.001$)^[5]; 但 *MDR1* (G26677T/A)、*GSTP1* (Ile105Val A/G)、*CDA* (A79C) 三者基因多态性与紫杉醇、顺铂、吉西他滨对应宫颈癌化疗敏感性的关系未见相关报道。本研究在此基础上, 通过检测中晚期宫颈癌患者外周血中 *MDR1* (G26677T/A)、*GSTP1* (Ile105Val A/G)、*CDA* (A79C) 基因的表达情况, 选用结果敏感度高的药物作为实验组的化疗方案, 从而更精准指导患者进行治疗, 可增加治疗疗效, 改善预后。

1 材料与方法

1.1 病例资料 2015 年 10 月~2018 年 3 月共收集 46 例患者, 临床分期为 IIb~IVa 期, 心肺肾脏器功能正常, 无其他恶性肿瘤病史, 既往未行放化疗。入组标准: ① 年龄为 18~80 岁; ② 经病理证实、初治的中晚期 (IIb~IVa) 宫颈癌患者; ③ 体力状况 (performance status, PS) 评分 0~1 分, 能耐受放化疗, 无严重合并症, 心肺功能良好; ④ 患者自愿参加并签署知情同意书。排除标准: ① 既往有其他癌症病史; ② 伴随其他恶性肿瘤。将患者随机分为实验组 ($n=23$) 与对照组 ($n=23$)。实验组患者年龄 35~72 (52.9 ± 9.5) 岁; 鳞癌 21 例, 腺癌 1 例, 腺鳞癌 1 例; 根据国际妇产科联盟 (Federation International of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 2000 年的手术病理分期: IIb 期 8 例, IIIa 期 6 例, IIIb 期 8 例, IVa 期 1 例。对照组患者年龄 44~68 (53.1 ± 6.7) 岁; 鳞癌 22 例, 腺癌 1 例, 腺鳞癌 0 例; IIb 期 10 例, IIIa 期 4 例, IIIb 期 9 例, IVa 期 0 例。两组患者年龄 ($P=0.152$)、组织学分级 ($P=0.339$) 以及临床分期 ($P=0.294$) 等差异无统计学意义。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及 DNA 提取 在每个化疗周期开

2019-03-23 接收

基金项目: 安徽高校自然科学研究重大项目 (编号: KJ2016SD26)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院放疗科, 合肥 230022

作者简介: 雍家慧, 女, 硕士研究生;

杨 林, 女, 教授, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: biomedicine1@sina.com

始前,用乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管采集宫颈癌患者外周静脉血 3 ml,根据上海生工公司基因组 DNA 提取试剂盒说明书提取基因组 DNA, -20 °C 储存。

1.2.2 设计及合成引物 在美国国家生物技术信息中心提供的基因及单核苷酸多态位点(single nucleotide polymorphism, SNP)公共数据库中,查询 *MDR1* (G2677T/A)、*GSTP1* (Ile105Val A/G)、*CDA* (A79C) 基因全序列及 3 个 SNP 序列,设计引物,由上海生工公司合成引物,如表 1 所示。

表 1 引物序列

基因名称	SNP 位点	引物(5'→3')
<i>MDR1</i>	G2677T/A	F: CTCATCTATGGTTGGCAACT
		R: AGAACTGGCTTTGCTACTTTC
<i>GSTP1</i>	Ile105Val A/G	上游引物: CTGCTGTGTGGCAGTCTCTC
		下游引物: CCGTTACTTGGCTGGTTGAT
<i>CDA</i>	A79C	上游引物: TGCATCCTGAAAGCTGCGTA
		下游引物: CGCCTCTTCTGTACATCT

1.2.3 PCR 反应 配制 50 μl 反应体系: 1 μl(浓度 50 ng/μl) 模板 DNA, 2 μl(浓度 10 μmol/μl) 上游引物, 2 μl(浓度 10 μmol/μl) 下游引物, 2 × PCRMix 25 μl, 超纯水 20 μl; 反应条件: 94 °C 预变性 3 min, 94 °C 变性 30 s, 57 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 1 min, 30 个循环, 72 °C 延伸 5 min。2% 琼脂糖凝胶电泳, 凝胶成像分析系统检测聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR) 产物。纯化 PCR 产物、测序, 测序结果用 DNASTAR 软件中的 Seqman 和 SeqBuilder 进行分析。

1.2.4 化疗方法 实验组患者使用测序法对 *MDR1* (G26677T/A)、*GSTP1* (Ile105Val A/G)、*CDA* (A79C) 多态性进行检测, 根据检测结果指导化疗方案: 对于 *MDR1* (G26677T/A) 检测结果为 GG 型者, 药物敏感度较低, 放弃选择紫杉醇化疗, 而检测结果为 TT、TA、GA、GT、AA 型, 药物敏感度高, 选择紫杉醇化疗^[6-7]; 对于 *GSTP1* (Ile105Val A/G) 检测结果为 AA 型者, 药物敏感度较低, 放弃选择铂类化疗, 而检测结果为 AG、GG 型, 药物敏感度高, 选择顺铂化疗^[8]; 对于 *CDA* (A79C) 检测结果为 CC 型者, 药物敏感度较低, 放弃选择吉西他滨化疗, 而检测结果为 AA、AC 型, 药物敏感度高, 选择吉西他滨化疗^[9-10]。 *MDR1* (G26677T/A)、*GSTP1* (Ile105Val A/G)、*CDA* (A79C) 对应的紫杉醇、顺铂、吉西他滨敏感度三个均高, 采用紫杉醇 + 顺铂化疗方案; *MDR1* (G26677T/A)、*GSTP1* (Ile105Val A/G)、*CDA*

(A79C) 对应的紫杉醇、顺铂、吉西他滨敏感度三个均低, 只采用放射治疗。对照组化疗方案^[11]: 给予紫杉醇 + 顺铂 (TP) 方案化疗(详细方案见表 2)。21 d 为 1 个化疗周期, 连续完成 6 个周期。

1.2.5 放疗方法 实验组及对照组均进行放射治疗, 包括盆腔外照射及腔内照射。给予调强放射治疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT) 外照射, DT50 Gy/25 f, 每周 5 次; 一般在外照射剂量达到 30 Gy/15 f 时配合腔内放疗, 剂量 5 ~ 6 Gy/次, 每周 1 次, 总 5 ~ 6 次。腔内治疗当天不行外照射治疗。

1.3 初期疗程判定标准 根据药物体内代谢试验研究表明, 按照 1.2.4 化疗方案指导, 通过对实验组患者抽取外周血检测对应基因型, 来判定患者对应药物敏感性, 决定化疗方案。6 个疗程结束后对患者进行随访, 观察两组近期疗效及化疗药物相关不良反应: ① 疗效评价根据实体瘤疗效评价标准 RECIST 标准^[11]: 完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、稳定(stable disease, SD)和进展(progressive disease, PD)。客观缓解率(objective response rate, ORR) = (CR + PR) / (CR + PR + SD + PD) × 100%。疾病控制率(disease control rate, DCR) = (CR + PR + SD) / (CR + PR + SD + PD) × 100%。② 不良反应评定标准: 不良反应的评价是根据美国国家癌症研究所常见不良反应事件评价标准(CTCAE) 4.0 版, 在每次治疗前进行不良反应的记录。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件进行数据分析, 组间比较选用 χ^2 或 Fisher 确切概率法, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *MDR1* (G26677T/A)、*CDA* (A79C)、*GSTP1* (I105V) 位点的基因型 *MDR1* (G26677T/A) 位点的基因型表现为 GG、TT、TA、GA、GT、AA 均见突变; *CDA* (A79C) 位点基因型表现为 CC、AA、AC, 均见突变; *GSTP1* (I105V) 位点的基因型表现为 AA、AG、GG 均见突变; 本研究纳入 *MDR1* (G26677T/A)、*CDA* (A79C)、*GSTP1* (I105V) 3 个基因, 各个基因型测序代表见表 1。对 *MDR1* (G26677T/A)、*CDA* (A79C)、*GSTP1* (I105V) 3 个基因的 SNP 位点进行 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验, 结果显示 3 个多态性位点的基因型对应 P 均 > 0.05 , 说明该样本分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡, 从而验证该样本人群

的基因型频率符合遗传平衡法则,具有稳定性。

2.2 46 例宫颈癌患者的化疗方案 通过测序法对实验组 23 例患者进行基因多态性检测,实验组编号 C₁-C₂₃,而对照组统一选用紫杉醇联合顺铂化疗,对照组编号 D₁-D₂₃,实验组相关化疗方案见表 2 所示。

表 2 实验组化疗方案

编号	基因位点	基因型	体外药物敏感性	化疗方案
C ₁	MDR1(G26677T/A)	GT	紫杉醇 ↑	紫杉醇 + 吉西他滨
	GSTP1(Ile105Val A/G)	AA	顺铂 ↓	
	CDA(A79C)	AC	吉西他滨 ↑	
C ₂	MDR1(G26677T/A)	TA	紫杉醇 ↑	紫杉醇 + 吉西他滨
	GSTP1 (Ile105Val A/G)	AA	顺铂 ↓	
	CDA(A79C)	AA	吉西他滨 ↑	
C ₃	MDR1(G26677T/A)	GT	紫杉醇 ↑	紫杉醇 + 吉西他滨
	GSTP1 (Ile105Val A/G)	AA	顺铂 ↓	
	CDA(A79C)	AA	吉西他滨 ↑	
C ₄	MDR1(G26677T/A)	GT	紫杉醇 ↑	紫杉醇 + 吉西他滨
	GSTP1 (Ile105Val A/G)	AA	顺铂 ↓	
	CDA(A79C)	AC	吉西他滨 ↑	
C ₅	MDR1(G26677T/A)	GG	紫杉醇 ↓	吉西他滨
	GSTP1 (Ile105Val A/G)	AA	顺铂 ↓	
	CDA(A79C)	AC	吉西他滨 ↑	
C ₆	MDR1(G26677T/A)	GG	紫杉醇 ↓	吉西他滨
	GSTP1 (Ile105Val A/G)	AA	顺铂 ↓	
	CDA(A79C)	AA	吉西他滨 ↑	
C ₇	MDR1(G26677T/A)	GT	紫杉醇 ↑	紫杉醇 + 顺铂
	GSTP1 (Ile105Val A/G)	AG	顺铂 ↑	
	CDA(A79C)	CC	吉西他滨 ↓	
C ₈	MDR1(G26677T/A)	GT	紫杉醇 ↑	紫杉醇 + 吉西他滨
	GSTP1 (Ile105Val A/G)	AA	顺铂 ↓	
	CDA(A79C)	AA	吉西他滨 ↑	
*C ₉	MDR1(G26677T/A)	GT	紫杉醇 ↑	*紫杉醇 + 顺铂
	GSTP1 (Ile105Val A/G)	AA	顺铂 ↑	
	CDA(A79C)	AA	吉西他滨 ↑	
*C ₁₀	MDR1(G26677T/A)	GT	紫杉醇 ↑	*紫杉醇 + 顺铂
	GSTP1 (Ile105Val A/G)	AG	顺铂 ↑	
	CDA(A79C)	AA	吉西他滨 ↑	
*C ₁₁	MDR1(G26677T/A)	GT	紫杉醇 ↑	*紫杉醇 + 顺铂
	GSTP1 (Ile105Val A/G)	AG	顺铂 ↑	
	CDA(A79C)	AA	吉西他滨 ↑	
C ₁₂	MDR1(G26677T/A)	AG	紫杉醇 ↑	紫杉醇 + 吉西他滨
	GSTP1 (Ile105Val A/G)	AA	顺铂 ↓	
	CDA(A79C)	AA	吉西他滨 ↑	
C ₁₃	MDR1(G26677T/A)	TT	紫杉醇 ↑	紫杉醇 + 吉西他滨
	GSTP1 (Ile105Val A/G)	AA	顺铂 ↓	
	CDA(A79C)	AA	吉西他滨 ↑	
C ₁₄	MDR1(G26677T/A)	GT	紫杉醇 ↑	紫杉醇 + 吉西他滨
	GSTP1 (Ile105Val A/G)	AA	顺铂 ↓	
	CDA(A79C)	AA	吉西他滨 ↑	
*C ₁₅	MDR1(G26677T/A)	GT	紫杉醇 ↑	*紫杉醇 + 顺铂
	GSTP1 (Ile105Val A/G)	AG	顺铂 ↑	
	CDA(A79C)	AA	吉西他滨 ↑	

续表 2

编号	基因位点	基因型	体外药物敏感性	化疗方案
C ₁₆	MDR1(G26677T/A)	GG	紫杉醇 ↓	顺铂 + 吉西他滨
	GSTP1 (Ile105Val A/G)	AG	顺铂 ↑	
	CDA(A79C)	AA	吉西他滨 ↑	
C ₁₇	MDR1(G26677T/A)	GG	紫杉醇 ↓	吉西他滨
	GSTP1 (Ile105Val A/G)	AA	顺铂 ↓	
	CDA(A79C)	AA	吉西他滨 ↑	
C ₁₈	MDR1(G26677T/A)	GT	紫杉醇 ↑	紫杉醇 + 吉西他滨
	GSTP1 (Ile105Val A/G)	AA	顺铂 ↓	
	CDA(A79C)	AA	吉西他滨 ↑	
*C ₁₉	MDR1(G26677T/A)	TA	紫杉醇 ↑	*紫杉醇 + 顺铂
	GSTP1 (Ile105Val A/G)	AG	顺铂 ↑	
	CDA(A79C)	AC	吉西他滨 ↑	
C ₂₀	MDR1(G26677T/A)	GT	紫杉醇 ↑	紫杉醇 + 吉西他滨
	GSTP1 (Ile105Val A/G)	AA	顺铂 ↓	
	CDA(A79C)	AC	吉西他滨 ↑	
C ₂₁	MDR1(G26677T/A)	TA	紫杉醇 ↑	紫杉醇 + 吉西他滨
	GSTP1 (Ile105Val A/G)	AA	顺铂 ↓	
	CDA(A79C)	AA	吉西他滨 ↑	
C ₂₂	MDR1(G26677T/A)	AG	紫杉醇 ↑	紫杉醇 + 吉西他滨
	GSTP1 (Ile105Val A/G)	AA	顺铂 ↓	
	CDA(A79C)	AA	吉西他滨 ↑	
*C ₂₃	MDR1(G26677T/A)	GT	紫杉醇 ↑	*紫杉醇 + 顺铂
	GSTP1 (Ile105Val A/G)	AG	顺铂 ↑	
	CDA(A79C)	AC	吉西他滨 ↑	

↑:表示基因检测化疗药物敏感性高; ↓:表示基因检测化疗药物敏感性低; *:表示三种化疗药物敏感性都高选择紫杉醇 + 顺铂进行化疗

2.3 MDR1 (G2677T/A)、GSTP1 (Ile105Val A/G)、CDA(A79C) SNP 位点的基因型在宫颈癌中的分布 MDR1 (G2677T/A)、GSTP1 (Ile105Val A/G)、CDA(A79C) SNP 位点的基因型在宫颈癌中分布情况见表 3。MDR1(G2677T/A) 的 TT、TA、GG、GA、GT 基因型频率分别为 4.35%、13.04%、17.39%、8.70%、56.52%,其中药物敏感组内 TT、TA、GA、GT 基因型频率分别为 4.35%、13.04%、8.70%、56.52%,不敏感组内 GG 基因型频率分别为 17.39%; GSTP1(Ile105Val A/G) 的 AA、AG 基因型频率分别为 69.57%、30.43%,其中药物敏感组内 AG 基因型频率为 34.78%,不敏感组 AA 基因型频率为 65.22%; CDA(A79C) 的 AA、AC、CC 基因型频率分别为 69.57%、26.09%、4.35%,其中药物敏感组内 AA、AC 基因型频率分别为 69.57%、26.09%,不敏感组 CC 基因型频率为 4.35%。

2.4 MDR1 (G2677T/A)、GSTP1 (Ile105Val A/G)、CDA(A79C) 基因多态性与宫颈癌患者化疗敏感性的关系 从 23 例宫颈癌患者经基因检测后对紫杉醇敏感者 19 (82.61%) 例,不敏感者 4

(17.39%) 例。其中 *MDR1* (G2677T/A) 多态的 TT、TA、GG、GA、GT 基因频率分布在化疗敏感组与化疗不敏感组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。23 例宫颈癌患者经基因检测后对顺铂敏感者 8 (34.78%) 例, 不敏感者 15 (65.22%) 例。其中 *GSTP1* (Ile105Val A/G) 多态的 AA、AG 基因频率分布在化疗敏感组与化疗不敏感组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。23 例宫颈癌患者经基因检测后对吉西他滨敏感者 22 (95.65%) 例, 不敏感者 1 (4.35%) 例。其中 *CDA* (A79C) 多态的 AA、AC、CC 基因频率分布在化疗敏感组与化疗不敏感组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 3 *MDR1* (G2677T/A)、*GSTP1* (Ile105Val A/G)、*CDA* (A79C) SNP 位点的基因型在宫颈癌中的分布情况

项目	<i>MDR1</i>					<i>GSTP1</i>		<i>CDA</i>		
	(G2677T/A)					(Ile105ValA/G)		(A79C)		
	TT	TA	GG	GA	GT	AA	AG	AA	AC	CC
年龄(岁)										
<50	0	1	1	2	4	7	1	7	1	0
≥50	1	2	3	0	9	8	7	9	5	1
病理类型										
鳞癌	1	3	3	2	12	14	7	14	6	1
腺鳞癌	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0
腺癌	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0
临床分期										
IIb	1	1	2	1	3	5	3	6	1	1
IIIa	0	2	1	0	3	3	3	3	3	0
IIIb	0	0	1	1	6	6	2	6	2	0
IVa	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0

表 4 *MDR1* (G2677T/A)、*GSTP1* (Ile105V)、*CDA* (A79C) 基因多态性与宫颈癌患者化疗敏感性关系

基因	基因型	不敏感组	敏感组	P 值
<i>MDR1</i> (G2677T/A)	TT	0	1	<0.05
	TA	0	3	
	GG	4	0	
	GA	0	2	
	GT	0	13	
<i>GSTP1</i> (Ile105Val A/G)	AA	15	0	<0.05
	AG	0	8	
<i>CDA</i> (A79C)	AA	0	16	<0.05
	AC	0	6	
	CC	1	0	

2.5 宫颈癌实验组与对照组近期疗效对比 通过近期随访 21 d 为 1 个化疗周期, 连续完成 6 个周期。将实验组和对照组疗效进行对比, 发现实验组客观缓解率为 95.65%, 对照组客观缓解率为 73.91%, 实验组近期疗效明显高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5, 而两组患者年龄、病理类型、临床分期比较, 差异均无统计学意义 ($P >$

0.05)。

表 5 两组宫颈癌患者近期疗效比较 [n (%)]

疗效标准	实验组	对照组	χ^2 值	P 值
CR	13 (56.52)	6 (26.08)		
PR	9 (39.13)	11 (47.82)		
SD	0	3 (13.04)		
PD	1 (4.34)	3 (13.04)		
客观缓解率	95.65	73.91	4.212	0.04

2.6 不良反应 实验组发生 I ~ II 度骨髓抑制 9 例 (39.13%), III 度骨髓抑制 12 例 (52.17%), IV 度骨髓抑制 2 例 (8.69%)。23 例发生 I ~ II 度胃肠道反应 (100%)。20 例发生 0 ~ I 度肝功能异常 (86.95%), 3 例 (13.04%) 发生 II ~ III 度肝功能异常。22 例 (95.65%) 发生 0 ~ I 度肾功能异常, 1 例 (4.34%) 发生 II 度肾功能异常。对照组发生 I ~ II 度骨髓抑制 14 例 (60.86%), III 度骨髓抑制 7 例 (30.43%), IV 度骨髓抑制 2 例 (8.69%)。22 例 (95.65%) 发生 I ~ II 度胃肠道反应。22 例 (95.65%) 发生 0 ~ I 度肝功能异常, 1 例 (4.34%) 发生 II ~ III 度肝功能异常。22 例 (95.65%) 发生 0 ~ I 度肾功能异常, 1 例 (4.34%) 发生 II 度肾功能异常。两组不良反应发生率相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

宫颈癌是女性最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率高, 且诊断时往往处于中晚期^[1]。随着放疗技术的提高, 单纯放疗对宫颈癌治疗疗效似乎达到一个瓶颈^[6]。这可能与肿瘤体积较大, 放射野与放射剂量的局限性有关。化疗可对放疗产生协同作用, 增强放射敏感性, 减少局部复发及远处转移的风险。目前单独或联合使用顺铂的同步放化疗方案是目前中晚期宫颈癌的标准治疗。但最佳治疗方法仍存在很多争议和不确定性^[7]。与药物代谢、转运相关的遗传变异是导致个体间化疗反应差异的原因之一。在临床实践中进行相关基因检测, 为个体患者提供基于基因型的药物和剂量处方, 可使药物治疗变得更有效或更安全^[8]。中晚期宫颈癌常见的化疗药物包括紫杉醇、吉西他滨、顺铂等。相关基因检测包括 *MDR1* (G2677T/A)、*GSTP1* (Ile105Val A/G)、*CDA* (A79C)。因紫杉醇联合顺铂是目前短期疗效最佳且毒副反应偏小的化疗方案^[9], 故作为对照组化疗方案。

紫杉醇是 ABC 转运蛋白 (也称为 P-糖蛋白) 的底物。P-糖蛋白通过主动泵出药物, 使细胞内药物

浓度减低,影响疗效。其表达和功能异常也被普遍认为是肿瘤细胞耐药的机制之一。P-糖蛋白由 ACBC1(MDR1) 基因编码,已报道 MDR1 基因有 50 多个单核苷酸多态性(SNPs),其中 G2677T/A SNP (rs2032582) 可能与 P-糖蛋白表达和功能有关。G2677T/A 位点有三种单核苷酸多态性(SNP): G/T/A。相关研究^[10-11]发现 G/G 型可能为一保护性基因型,接受化疗的 G/G(野生型)患者局控率和远期生存率均差于变异型。在本研究中,被检测为 G/G 型的患者不采用紫杉醇化疗。

谷胱甘肽 S-转移酶(GSTs) 是铂类药物的解毒途径之一。GSTP1 位于 5 号外显子 105 位密码子 A →G 转换,导致异亮氨酸 Ile 替换为缬氨酸 Val,可影响酶的活性。通过荟萃分析 GSTP1 多态性与铂类治疗疗效与毒性的关系,结果显示与 A/A 型患者相比,变异型患者有可能具有更好的有效率,但毒性更高。目前已证实 GSTP1 多态性可作为晚期 NSCLC 亚洲患者接受铂类治疗中的疗效、毒性、TTP 和 OS 的预测指标^[12]。在胃癌及结直肠的荟萃分析中亦显示 GSTP1 多态性与化疗反应率相关。在本研究中,被检测为 A/A 型的患者不采用顺铂化疗。

胞嘧啶核苷脱氨酶 CDA 可将绝大多数吉西他滨不可逆解毒为无活性代谢物双氟脱氧尿苷 dFdU。CDA(A79C) 核酸多态性可改变酶的活性,影响吉西他滨的有效浓度。Tibald et al^[13]发现在接受吉西他滨化疗的患者中,携带 A/A 型和 A/C 型的患者与 C/C 型患者相比具有更长的 TTP 和 OS,差异具有统计学意义。故认为 C/C 型患者不能从吉西他滨化疗中受益。

本研究通过检测中晚期宫颈癌患者 MDR1 (G26677T/A)、GSTP1 (Ile105Val A/G)、CDA (A79C) 基因的表达情况,选取敏感化疗方案进行适配化疗,近期疗效显示进行基因检测组疗效优于不进行基因检测组,预示基因检测可为中晚期宫颈癌患者的化疗方案进行指导,增加中晚期宫颈癌的局部控制率,减少远处转移的风险。但因研究样本量较少,随访时间较短。故仍需扩大样本量、扩大基因

检测范围、延长随访时间进一步指导临床。

参考文献

- [1] Small W Jr, Bacon M A, Bajaj A, et al. Cervical cancer: A global health crisis [J]. Cancer, 2017, 123(13): 2404 - 12.
- [2] 周 晖,卢淮武,彭永排,等.《2015 年 NCCN 宫颈癌临床实践指南》解读 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2015, 31(3): 185 - 91.
- [3] Kumar L, Gupta S. Integrating chemotherapy in the management of cervical cancer: a critical appraisal [J]. Oncology, 2016, 91 Suppl 1: 8 - 17.
- [4] Huang Y, He Q, Xu K, et al. A new marker based on risk stratification of human papillomavirus DNA and tumor size to predict survival of locally advanced cervical cancer [J]. Int J Gynecol Cancer, 2019, 29(3): 459 - 65.
- [5] Johnatty S E, Beesley J, Paul J, et al. ABCB1 (MDR1) polymorphisms and progression-free survival among women with ovarian cancer following paclitaxel/carboplatin chemotherapy [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(17): 5594 - 601.
- [6] Yang L, Chen H. Establishing the prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratio in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Int J Gynecol Cancer, 2019, 29(4): 683 - 90.
- [7] 刘 红,张国楠. 宫颈癌化疗耐药相关问题 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2015, 31(3): 198 - 201.
- [8] Poetsch N, Sturdza A, Aust S, et al. The value of pretreatment serum butyrylcholinesterase level as a novel prognostic biomarker in patients with cervical cancer treated with primary(chemo-) radiation therapy [J]. Strahlenther Onkol, 2019, 195(5): 430 - 40.
- [9] Fu Z Z, Li K, Peng Y, et al. Efficacy and toxicity of different concurrent chemoradiotherapy regimens in the treatment of advanced cervical cancer: A network meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(2): e5853.
- [10] Green H, Soderkvist P, Rosenberg P, et al. mdr-1 single nucleotide polymorphisms in ovarian cancer tissue: G2677T/A correlates with response to paclitaxel chemotherapy [J]. Clin Cancer Res, 2006, 12(3 Pt 1): 854 - 9.
- [11] 周 军,邓 薇,高 静,等. ABCB1 G2677T/A 多态性与进展期胃癌患者紫杉醇治疗敏感性的关系 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2015(2): 123 - 6.
- [12] Ye H, Shao M, Shi X, et al. Predictive assessment in pharmacogenetics of glutathione S-transferases genes on efficacy of platinum-based chemotherapy in non - small cell lung cancer patients [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 2670.
- [13] Tibaldi C, Giovannetti E, Vasile E, et al. Correlation of CDA, ERCC1, and XPD polymorphisms with response and survival in gemcitabine/cisplatin - treated advanced non-small cell lung cancer patients [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(6): 1797 - 803.

Clinical application of gene testing in the individualized treatment of advanced cervical cancer

Yong Jiahui, Chen Xiangxun, Luo Weiwei, et al

(Dept of Radiotherapy, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To explore the guiding significance of MDR1(G26677T/A), GSTP1(Ile105Val A/G) and

CDA(A79C) genes in the clinical treatment of patients with advanced cervical cancer. **Methods** 46 patients diagnosed with advanced cervical cancer were randomly divided into experimental group and control group, including 23 patients in the experimental group and 23 patients in the control group. *In vitro* study on that gene type of *MDR1* (G26677T/A), *GSTP1*(Ile105Val A/G) and *CDA*(A79C) polymorphism locus in the peripheral blood of the experimental group patients, the patients with high sensitivity were subject to chemotherapy, and the control group was uniformly selected with paclitaxel with cisplatin, and both group were radiotherapy. The clinical efficacy and adverse reactions of the two groups were observed. **Results** The total effective rate was 95.65% in the experimental group and 73.91% in the control group, and the difference was statistically significant($P < 0.05$). There was no significant difference in age, pathological type, clinical stage and blood toxicity between the two groups($P > 0.05$). At the same time, the genotype distribution between the drug sensitive group and the non-sensitive group in the experimental group was statistically significant($P < 0.05$). **Conclusion** *MDR1* (G26677T/A), *GSTP1* (Ile105Val A/G), *CDA*(A79C) are closely related with locally advanced cervical cancer treatment, is likely to be important indicators of chemotherapy regimens in locally advanced cervical cancer.

Key words cervical cancer; genetic testing; *MDR1*(G26677T/A); *GSTP1*(Ile105Val A/G); *CDA*(A79C)

(上接第 1418 页)

Analysis of phenotype of Y chromosome microdeletion patients and their pregnancy outcomes with assisted reproductive technology

Zhou Yiran^{1,2,3}, Chen Beili^{1,2,3}, Zhu Jing^{1,2,3}, et al

(¹Reproductive Medicine Center, Dept of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022; ²Anhui Province Key Laboratory of Reproductive Health and Genetics, Hefei 230022; ³Biopreservation and Artificial Organs, Anhui Provincial Engineering Research Center, Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract **Objective** To explore the phenotype of Y chromosome microdeletion in infertile men and its impact on laboratory indicators and pregnancy outcomes during using assisted reproductive technology (ART). **Methods** Phenotypic classification and prognostic outcomes in patients with Y chromosome microdeletions were retrospectively analyzed. The Y chromosome microdeletions group were respectively compared with the Y chromosome non-deletion group and the female fallopian tube diseases control group. The general data, laboratory indicators and pregnancy outcomes of each group were analyzed. **Results** A total of 998 infertile male patients who underwent Y chromosome microdeletion(AZF region) screening were recruited in the study. A total of 131 patients with Y chromosome microdeletions were detected, with an incidence of 13.12%. AZFc region microdeletions and AZFc combined with AZFd region microdeletions were more common in all types. The incidence of microdeletions in the AZFa region was the lowest, but the clinical phenotype of AZFa microdeletion was most serious. The Y chromosome microdeletions group showed no statistical difference in semen volume, semen pH, and pregnancy outcomes respectively compared with the Y chromosome non-deletion group and the control group, while the Y chromosome non-deletion group and the control group had higher sperm concentration and sperm motility, and the quality of embryos was better than the Y chromosome microdeletion group. **Conclusion** Y chromosome microdeletions are closely related to male infertility. By detecting and classifying the microdeletions in the AZF region of the Y chromosome, unnecessary surgery and medication can be avoided when deciding a treatment plan. For patients with Y chromosome microdeletions assisted by ART, when the available sperm can be obtained, Y chromosome microdeletions have no significant effect on pregnancy outcomes after performing intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer(ICSI-ET), but embryo quality varies, and the offspring should be closely followed up.

Key words Y chromosome microdeletion; male infertility; assisted reproductive technology; pregnancy outcomes