

不同的新辅助化疗方法对宫颈癌患者治疗效果及生存期的影响

郑迎春¹, 李真², 陈菁¹, 王志美¹, 王俊杰¹

(1. 青岛市肿瘤医院妇瘤科, 山东 青岛 266000; 2. 青岛市妇女儿童医院生殖中心, 山东 青岛 266000)

摘要:目的 分析新辅助静脉化疗、动静脉联合化疗及静脉化疗联合腔内放疗对宫颈癌患者治疗效果及生存期的影响。方法 选取 119 例宫颈癌患者, 根据临床上对患者所使用不同的新辅助方法将所有患者分为甲、乙、丙、丁 4 组, 其中甲组患者 31 例采用直接手术治疗, 乙组患者 32 例采用新辅助静脉化疗, 丙组患者 29 例采用新辅助动脉静脉联合化疗, 丁组患者 27 例则采用新辅助静脉化疗联合腔内放疗。观察比较各组患者新辅助治疗效果, 分析各组患者的术后辅助治疗状况、术后病理危险因素以及治疗预后等。结果 对乙丙丁三组 88 例运用新辅助治疗的患者中, 没有病情进展患者出现, 另外乙组患者的临床有效率 50.0%, 显著低于丙组患者的 79.3% 以及丁组患者的 81.5% (均 $P < 0.05$), 而丙组患者和丁组患者的临床有效率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 119 例患者中 57 例患者接受了术后辅助治疗, 并且甲组接受术后辅助治疗的患者显著多于乙组、丙组、丁组, 数据比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 乙丙丁三组患者中相互之间比较接受术后辅助治疗的数据比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。结论 对患者运用新辅助治疗能够有效提高患者的临床治疗效果, 且与新辅助静脉化疗比较, 新辅助动静脉联合化疗和新辅助静脉化疗联合腔内放疗能够更好地提高患者的临床疗效。

关键词: 宫颈癌; 腔内放疗; 静脉化疗; 新辅助治疗; 生存期

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2016.10.030

Effect of different neoadjuvant chemotherapy on the treatment and survival time of cervical cancer patients

ZHENG Yingchun¹, LI Zhen², CHEN Jing¹, et al

(1. Department of Gynecologic Oncology, Qingdao Cancer Hospital, Qingdao, Shandong 266000, China;

2. Reproductive Center, Qingdao Maternal and Child Care Hospital, Qingdao, Shandong 266000, China)

通信作者: 王俊杰, 女, 副主任医师, 研究方向: 妇科肿瘤, E-mail: WJJ791005@163.com

- [2] Luo XN, Chen LS, Zhang SY, et al. Effectiveness of chemotherapy and radiotherapy for laryngeal preservation in advanced laryngeal cancer: a meta-analysis and systematic review [J]. Radiol Med, 2015, 120(12): 1153-1569.
- [3] Ghosh R, Dutta R, Dubal PM, et al. Laryngeal neuroendocrine carcinoma A population-based analysis of incidence and survival [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2015, 153(6): 966-972.
- [4] Mishra A, Ahmed K, Froghi S, et al. Systematic review of the relationship between artificial sweetener consumption and cancer in humans: analysis of 599, 741 participants [J]. Int J Clin Pract, 2015, 69(12): 1418-1426.
- [5] 朱奕, 王胜资. 吸烟相关性喉癌发生机制的研究进展 [J]. 中国眼耳鼻喉科杂志, 2015, 15(3): 213-215.
- [6] 耿敬, 席淑新, 周苹, 等. 中国人群喉癌发病率影响因素的 Meta 分析 [J]. 护士进修杂志, 2015, 30(17): 1554-1558.
- [7] Cata JP, Zafereo M, Villarreal J, et al. Intraoperative opioids use for laryngeal squamous cell carcinoma surgery and recurrence: a retrospective study [J]. Med Oncol, 2016, 33(4): 31.
- [8] 刘萱, 冯俊伟, 刘华, 等. 喉癌术后患者的生活质量及影响因素 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(7): 1953-1954.
- [9] 陈文杰, 王斌全, 高伟, 等. 喉癌流行病学特征及影响因素分析 [J]. 中国当代医药, 2015, 22(12): 43-46.
- [10] Mucha-Matecka A, Składowski K, Lange D. Histopathological factors influencing results of combined treatment in patients with laryngeal cancer [J]. Pol J Pathol, 2015, 66(3): 260-268.
- [11] 刘权忠. CO₂ 激光喉镜显微手术治疗早期声门型喉癌疗效观察 [J]. 安徽医药, 2015, 19(6): 1167-1168.
- [12] Timme DW, Jonnalagadda S, Patel R, et al. Treatment selection for T3/T4a laryngeal cancer chemoradiation versus primary surgery [J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2015, 124(11): 845-851.
- [13] Pei SG, Wang JX, Wang XL, et al. Correlation of survivin, p53 and Ki-67 in laryngeal cancer Hep-2 cell proliferation and invasion [J]. Asian Pac J Trop Med, 2015, 8(8): 636-642.
- [14] 龙小博, 胡双, 曹平平, 等. 癌基因 c-myc 在喉癌组织中的表达及意义 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 23(24): 1127-1129.

(收稿日期: 2016-03-25, 修回日期: 2016-07-12)

Abstract: Objective To analyze and discuss the effect of neoadjuvant chemotherapy combined with radiotherapy on the efficacy and survival time of patients with cervical cancer. **Methods** We selected 119 patients with cervical cancer and assigned them into 4 groups according to different new auxiliary methods adopted. Group A (31 cases) received surgical treatment directly, group B (32 cases) neoadjuvant chemotherapy, group C (29 cases) neoadjuvant intra-arterial infusion combined with intravenous chemotherapy, and group D (27 cases) neoadjuvant chemotherapy combined with intracavitary brachytherapy. Efficacies of neoadjuvant therapy in each group were observed and compared, together with the analysis of postoperative auxiliary treatment, risk factors and prognosis. **Results** The results showed that among 88 cases with neoadjuvant therapy there was no worsening condition and in group B, the clinical efficacy was 50.0%, significantly lower than that in group C (79.3%) and in group D (81.5%, $P < 0.05$). There was no significant difference in clinical efficacy rate between group C and group D ($P > 0.05$). Among 119 patients 57 cases received postoperative adjuvant therapy and more patients in group A received postoperative adjuvant treatment compared with group B, group C and group D. The differences were statistically significant ($P < 0.05$). There were no significant difference in postoperative adjuvant treatment among group B, group C and group D ($P > 0.05$). **Conclusions** Neoadjuvant therapy can effectively improve the clinical therapeutic effect; and compared with neoadjuvant chemotherapy neoadjuvant intravenous and arterial chemotherapy and neoadjuvant chemotherapy combined with intracavitary radiotherapy can improve the clinical curative effect among patients.

Key word: Cervical cancer; Intra cavity radiotherapy; Intravenous chemotherapy; Neoadjuvant therapy; Survival period

宫颈癌作为临床上三大妇科恶性肿瘤之一,有着极高的死亡率,严重威胁着广大妇女的生命健康^[1]。近年来新辅助治疗作为新的一种临床宫颈癌患者治疗手段,被广大科研人员所研究,对于大多数临床上不适合采取手术治疗的患者,运用新辅助治疗后均能较好地改善患者病情使其符合进行手术治疗的要求。为了分析探讨新辅助静脉化疗、动脉静脉联合化疗及静脉化疗联合腔内放疗对宫颈癌患者治疗效果及生存期的影响,现将研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取青岛市肿瘤医院妇瘤科 2013 年 2 月至 2015 年 1 月期间收治的 119 例宫颈癌患者为研究对象,年龄 29 ~ 66 岁,平均年龄为 (42.6 ± 11.2) 岁。其中 I B2 期患者 23 例, II A 期患者 96 例;119 例宫颈癌患者中 104 例(87.4%)为鳞癌类型,9 例为腺癌型,6 例为腺鳞癌型。

1.2 纳入标准 所有入选患者均确诊为宫颈癌,包括腺癌、鳞癌和腺鳞癌;入选患者肝肾功能均正常;所有患者均无其他肿瘤疾病史,且无放疗和化疗史。本研究经青岛市肿瘤医院医学伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.3 方法 所有患者均采用广泛性全子宫切除联合盆腔淋巴结切除术,并且手术之前均进行妇科检查以及肝肾功能、心电图、血常规、胸片等检查。根据临床上患者的病理状况的差异,所使用的方法也不同。所有患者中 31 例患者的病理状况允许可以直接进行手术治疗,因此该 31 例患者编为甲组(采用直接手术治疗方案);部分患者因病理状况较为严重而不适宜直接进行手术治疗,因此其中 32

例患者适合先采用新辅助静脉化疗的方法以改善病理状况再进行手术治疗,编为乙组;同理,有 29 例患者采取新辅助静脉化疗联合放疗的方案进行治疗,编为丙组;最后 27 例患者则编为丁组,采用新辅助静脉化疗联合腔内放疗的方法实施治疗。观察比较各组患者新辅助治疗效果,分析各组患者的术后辅助治疗状况和术后病理危险因素以及治疗预后等。

1.4 疗效判定 在患者实施辅助治疗 2 周后对患者展开临床疗效的评估判定,根据患者肿瘤病灶的大小以及阴道 B 超和 CT 测量值对患者临床疗效进行判定。其中肿瘤病灶最大直径增大了 25% 以上或者有新的病灶出现的患者判定为病情进展(PD),当肿瘤直径缩小尚未达到 50% 或者肿瘤增大没有超过 25% 的患者判定为病情稳定(SD),当肿瘤病灶最大直径缩小了 50% 以上的患者判定为病情部分缓解(PR),而肿瘤病变完全消失的患者则判定为病情完全缓解(CR)。临床有效患者为完全缓解患者加上部分缓解患者,而病情稳定患者和进展患者则归类为临床治疗无效^[2]。

1.5 统计学方法 采用 SPSS19.0 统计软件进行资料分析。观测数据主要为计数资料,组间比较为整体 + 分割卡方检验(普通资料),或整体 + 分割秩和检验。显著性水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 四组患者的一般资料比较 对所有患者的一般资料进行统计分析,结果显示四组患者的年龄和肿瘤分期、病理类型、分化程度以及肿瘤直径等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。具体见表 1。

表 1 四组患者的一般资料比较/例(%)

组别	例数	年龄/岁		FIGO 分期		肿瘤直径/cm		病理分化		病理分型	
		≥45	<45	I B2 期	II A 期	<4	≥4	高中分化	低分化	鳞癌	非鳞癌
甲组	31	14(45.2)	17(54.8)	5(16.1)	26(83.9)	8(25.8)	23(74.2)	24(77.4)	6(22.6)	26(83.9)	5(16.1)
乙组	32	16(50.0)	16(50.0)	7(21.9)	25(88.1)	6(18.8)	26(81.3)	27(84.4)	5(15.6)	26(81.3)	5(15.6)
丙组	29	11(37.9)	18(62.1)	6(20.7)	23(79.3)	4(13.8)	25(96.2)	24(82.8)	5(17.2)	27(93.1)	2(6.9)
丁组	27	9(33.3)	18(66.7)	5(18.5)	22(81.5)	4(14.8)	23(85.2)	20(74.1)	7(25.9)	24(88.9)	3(11.1)
χ ² 值		1.997		0.382		1.769		1.116		1.599	
P 值		0.573		0.944		0.622		0.773		0.660	

2.2 三组患者的新辅助治疗情况比较 对乙丙丁三组患者的临床资料进行统计分析,结果显示 88 例运用新辅助治疗的患者中,没有病情 PD 的患者出现,另外乙组患者的临床有效率为 50.0%,显著低于丙组患者的 79.3% 以及丁组患者的 81.5% (均 $P<0.05$),而丙组患者和丁组患者的临床有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。具体见表 2。

表 2 三组患者的新辅助治疗情况比较/例

组别	例数	有效		无效		总有效/ 例(%)
		CR	PR	SD	PD	
乙组	32	0	16	16	0	16(50.0)
丙组	29	1	22	6	0	23(79.3) ^a
丁组	27	1	21	5	0	22(81.5) ^a
Hc(χ ²)值		9.350		(8.855)		
P 值		0.009		0.012		

注:和乙组相比,^a $P<0.05$ 。

2.3 四组患者术后的辅助治疗情况比较 对入选患者的临床资料进行统计分析,结果显示 119 例患者中有 57 例患者接受了术后辅助治疗,并且甲组接受术后辅助治疗的患者显著多于乙组、丙组、丁组,数据比较差异有统计学意义($P<0.05$),乙丙丁三组患者在接受术后辅助治疗方面比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。具体见表 3。

表 3 四组患者术后的辅助治疗情况比较/例(%)

组别	例数	术后辅助治疗	无术后辅助治疗
甲组	31	25(80.6)	6(19.4)
乙组	32	13(40.6) ^a	19(59.1)
丙组	29	10(34.5) ^a	19(65.5)
丁组	27	9(33.3) ^a	18(66.7)

注:和甲组比较,^a $P<0.05$;四组比较 $\chi^2=18.386$, $P=0.000$ 。

3 讨论

宫颈癌是临床上最为常见的妇科肿瘤之一,其发病率不仅日渐增长,而且还有着年轻化的趋势,

临床死亡率极高,严重威胁着我国妇女的生命健康^[3]。临床上导致宫颈癌的病因主要包括病毒感染和性行为及分娩次数以及其他生物学因素和其他行为因素等^[4]。其中引发宫颈癌的最主要危险因素则是由高危型 HPV 所导致的持续感染,其次初次性生活低于 16 岁或多个性伴侣以及初产年龄小、多孕多产等都是引发妇女宫颈癌的重要因素^[5]。随着近年来宫颈癌发病率的逐年增长,关于如何更好地提高宫颈癌患者的临床疗效并且尽可能地保留患者生育功能以及提高患者生活质量得到了广泛的关注^[6]。

根据有关资料报告^[7],临床新辅助化疗的主要目的是为了 提高患者获得临床手术的机会,进而提高患者的临床治疗效果。对于不能进行手术的患者,实施新辅助化疗可以增强其对于放疗的敏感性^[8]。本研究对乙丙丁三组患者的临床资料进行统计分析,结果显示 88 例运用新辅助治疗的患者中,没有病情 PD 的患者出现,另外乙组患者的临床有效率为 50.0%,显著低于丙组患者的 79.3% 以及丁组患者的 81.5% (均 $P<0.05$),而丙组和丁组患者的临床有效率比较差异无统计学意义($P>0.05$);119 例患者中有 57 例患者接受了术后辅助治疗,并且甲组接受术后辅助治疗的患者显著多于乙组、丙组、丁组,差异有统计学意义($P<0.05$),乙丙丁三组患者接受术后辅助治疗方面比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。临床上宫颈癌主要有三种病理类型,分别为腺癌和鳞癌以及腺鳞癌,其中腺癌又分为黏液腺癌和恶性腺瘤两种组织学类型^[9]。淋巴转移和直接蔓延为宫颈癌的主要转移途径,其中以直接蔓延最为常见,表现为癌组织的局部浸润以及向临近的组织 and 器官转移,而淋巴转移则是癌灶侵入淋巴管后形成瘤栓从而随着淋巴液的引流进入局部的淋巴结在淋巴管内进行扩散,另外血行转移则在临床上比较少见。目前临床上对宫颈癌的治疗方法主要以放疗以及手术为主,而

化疗则作为辅助治疗方法^[10-11]。对于早期的宫颈癌患者,治疗一般采用手术,依据患者病理情况的差异,其手术难易程度也有明显的不同。常见术式包括腹主动脉旁淋巴取样或切除、广泛全子宫切除术联合盆腔淋巴结清除术、次广泛全子宫切除术联合盆腔淋巴结清扫术、全子宫切除术等^[12-13]。而对于中晚期的宫颈癌患者则通常运用放射治疗,并且放射治疗还适用于患者经手术治疗后继而在病理检查中又发现高危因素存在的辅助治疗,同时宫颈大块病灶的患者以及全身病理状况不适宜运用手术治疗的患者均可采取放射治疗^[14]。

对于宫颈癌晚期以及复发转移的宫颈癌患者,临床上也采取手术联合术前的新辅助治疗来控制患者病情发展,其中新辅助治疗能够较好地达到改善患者病情使其适应手术治疗,并且促进了手术治疗的治疗效果^[15]。与此同时,新辅助化疗也能有效增强患者放疗敏感度^[16]。根据患者的年龄和生育要求以及全身情况、临床分期、医疗技术水平等各项因素的不同,临床上治疗宫颈癌患者的方法也大不相同^[17]。而新辅助治疗在临床治疗宫颈癌患者中有着极重要的位置,尤其是在生育功能的保留方面新辅助治疗的优点得到了明显的凸显^[15]。根据本次试验研究结果证明,接受新辅助治疗的宫颈癌患者无瘤生存率和总生存率均得到了显著的提高,生育功能也达到了较好的保留效果,病理症状和生活质量均得到明显改善^[18]。而与接受新辅助治疗的患者相比,未接受新辅助治疗的患者高危因素显著要高,治疗效果明显较低^[17]。

综上所述,对患者运用新辅助治疗能够有效提高患者的临床治疗效果;并且与新辅助静脉化疗比较,新辅助动静脉联合化疗和新辅助静脉化疗联合腔内放疗能够更好地提高患者的临床疗效,但是由于样本数量较少及观察时间短暂的限制,结果显示四组患者的预后差异无统计学意义,需进一步研究探索。

参考文献

- [1] 周文毓,惠宁,张建平,等.多种新辅助治疗方法对 I B2 ~ II A 期宫颈癌患者的疗效及预后影响[J].实用妇产科杂志,2015,31(4):303-307.
- [2] 段文琴,肖英,赖维青,等.整体护理干预对宫颈癌前期病变及宫颈癌患者生活质量的影响[J].齐鲁护理杂志,2014,20(13):38-40.
- [3] 袁霞.宫颈癌化疗新进展[J].浙江临床医学,2014,16(4):655-657.
- [4] Wuntakal R,Papadopoulos AJ,Montalto SA,et al. Location of sentinel lymph node in cervical carcinoma and factors associated with unilateral detection[J]. Int J Gynecol Cancer,2015,25(9):1663-1668.
- [5] 王宁,魏丽春,石梅,等.182 例局部晚期宫颈癌根治性子宫颈切除术加术前新辅助治疗预后分析[J].中华放射肿瘤学杂志,2012,21(5):448-451.
- [6] 王小珍,陈梅.术前新辅助治疗对 I b2 ~ II a2 期子宫颈癌疗效及安全性[J].实用临床医药杂志,2015,19(13):173-175.
- [7] 任菲,陈军莹,杜萍,等.宫颈癌组织 miR-574-5p 的表达及其下调后对宫颈癌 SiHa 细胞的影响[J].基础医学与临床,2015,35(4):458-462.
- [8] Pinto A, Wiesmann H, Triantafyllou A, et al. Tattoo-pigmented cervical lymph node that masqueraded as the sentinel lymph node in oral squamous cell carcinoma[J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2015,53(9):886-887.
- [9] 宋云红.老年宫颈癌与中青年宫颈癌的临床及病理特点对比[J].中国老年学杂志,2013,33(22):5600-5601.
- [10] 曾威,徐文生,徐红,等.宫颈癌根治术中加行腹主动脉旁淋巴结切除在 I B2 及 II A2 期宫颈癌治疗中的临床价值[J].实用妇产科杂志,2013,29(3):206-210.
- [11] Arville B, Al Diffal S, Mehrotra S. Cervical squamous cell carcinoma metastatic to pericardial fluid-large cell balls masquerade as adenocarcinoma[J]. Diagn Cytopathol,2015,43(11):912-915.
- [12] 王立侠,刘佩芳,叶兆祥,等. DWI 在宫颈癌诊断和放疗后疗效评价中的价值[J].放射学实践,2014,29(2):136-139.
- [13] Zhao Y, Shen L, Chen X, et al. High expression of PKM2 as a poor prognosis indicator is associated with radiation resistance in cervical cancer[J]. Histol Histopathol,2015,30(11):1313-1320.
- [14] 朱俊,赵卫东,李东林,等. I A2 ~ II A2 期宫颈癌盆腔淋巴结转移的特点[J].广东医学,2015,36(23):3619-3622.
- [15] 朱彦玲,章文华,张红,等.局部晚期宫颈癌术前新辅助治疗方案的比较[J].中华肿瘤杂志,2013,35(4):309-310.
- [16] Sood S, Patel FD, Ghosh S, et al. Epigenetic alteration by DNA methylation of ESR1, MYOD1 and hTERT gene promoters is useful for prediction of response in patients of locally advanced invasive cervical carcinoma treated by chemoradiation[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol),2015,27(12):720-727.
- [17] 曾新,韩一栩,吴丽香,等. HPV 在宫颈炎、宫颈癌前病变、宫颈癌中的检测意义分析[J].中国实验诊断学,2014,18(1):127-128.
- [18] Li H, Jiao S, Li X, et al. Therapeutic effects of antibiotic drug tige-cycline against cervical squamous cell carcinoma by inhibiting Wnt/ β -catenin signaling[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015,467(1):14-20.

(收稿日期:2016-06-13,修回日期:2016-07-26)