

I B2 ~ II A 期宫颈癌患者术后化疗时机对临床预后的影响

王利霞¹, 韩利伟¹, 任少达²

(1. 南阳南石医院妇产科, 河南 南阳 473000; 2. 聊城市人民医院妇产科, 山东 聊城 252002)

摘要:目的 探讨宫颈癌患者术后化疗时机对临床预后的影响。方法 回顾性收集 I B2 ~ II A 期宫颈癌患者 167 例, 所有患者均行“PiverⅢ型广泛性子宫切除 + 盆腔淋巴结切除术”, 术后进行化疗, 根据患者术后至化疗时间, 将分为早期化疗组(术后至化疗时间 ≤ 3 周)和晚期化疗组(术后至化疗时间 > 3 周), 其中早期化疗组 89 例, 晚期化疗组 78 例, 主要观察指标包括: 术后并发症、无进展生存期、复发率、病死率、健康相关的生存质量(SF-36)。结果 与晚期化疗组相比, 早期化疗组患者术后复发率显著降低(12.36% vs 24.36%, $P < 0.05$); 术后 1 年 SF-36 明显提高[(76.82 ± 8.57) vs (70.75 ± 9.12), $P < 0.05$]; 无进展生存期显著延长($P < 0.05$)。两组患者死亡率和术后并发症等均差异无统计学意义。结论 I B2 ~ II A 期宫颈癌患者术后早期化疗有助于改善临床预后。

关键词: 宫颈癌; 术后; 化疗; 时机; 临床预后

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.03.025

The effect of postoperative chemotherapy timing on the prognosis of patients with stage I B2- II A cervical cancer

WANG Lixia¹, HAN Liwei¹, REN Shaoda²

(1. Department of Gynaecology and Obstetrics, Nanshi Hospital of Nanyang, Nanyang, Henan 473000, China; 2. Department of Gynaecology and Obstetrics, People's Hospital of Liaocheng, Liaocheng, Shandong 252002, China)

但前两个年龄段住院儿童阳性百分率差异有统计学意义, 后两个年龄段阳性百分率差异无统计学意义, 说明 MP 对 1.0 ~ < 3.0 岁、3.0 ~ < 6.0 岁两个年龄段儿童致病率差异无统计学意义。嗜肺军团菌在本地地区住院儿童感染主要集中在 3.0 ~ < 6.0 岁阶段, 占该病原体感染的 60.47%, 说明集体生活的幼儿园期儿童应当注意嗜肺军团菌的感染。IFA 法是检测血清中嗜肺军团菌的抗体, 对军团菌感染有诊断意义, 但其抗体在感染 1 周左右出现, 且患儿应用抗菌药物治疗数周后仍可检出抗体, 不受治疗影响。因此军团菌感染检测 IFA 抗体法不及尿抗原法(UAT), UAT 2 ~ < 3 d 尿中即可检测到抗原, 最大优势是可以做出快速、早期诊断, 阳性即为军团菌感染的确诊标准^[11]。

住院儿童呼吸道病原体的多重感染值得重视, 全年 1 440 例住院儿科标本阳性例数 592 例, 其中单项病原体占总阳性例数 66.72% (395/592), 两项病原体阳性 31.42% (186/592), 三项病原体阳性占 1.86% (11/592), 全年多重感染例数占阳性检出病例数的 33.28% (197/592), 接近卢宇明等^[8] 33.3% 的报道。多重感染组合较为复杂, 本地区多为 MP 参与的组合感染, 现阶段, 随着抗生素和抗菌药物的应用, 支原体耐药也越来越多。因此, 了解 MP 患儿机体免疫功能情况具有重要意义, MP 是本地地区导

致儿童住院治疗的主要非典型病原体。

参考文献

- [1] 马坚, 胡必杰. 军团菌肺炎研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2011, 31(12): 970-973.
- [2] 李素芬, 陈贤华. 2465 例呼吸道感染患者肺炎支原体 IgM 抗体检测分析[J]. 广西医科大学学报, 2014, 31(4): 629-630.
- [3] 陈舒, 何蕊, 宋秀军, 等. 九项呼吸道病原体 IgM 检测 500 例分析[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2012, 28(12): 1319.
- [4] 蒋荣猛, 李兴旺. 临床医师应提高对立克次体病的认识[J]. 传染病信息, 2010, 23(1): 11-13.
- [5] 王加芬, 王凤秀, 郑媛媛, 等. 呼吸道病毒特异性 IgM 检测对儿童呼吸道感染的指导意义[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(2): 257-260.
- [6] 郑虹, 赵萍. 住院儿童常见呼吸道感染病原体 IgM 检测结果分析[J]. 河北医药, 2013, 35(15): 2365-2366.
- [7] 雷泽宝, 林建军. 肺炎支原体抗体 IgM、肺炎衣原体抗体 IgM、嗜肺军团菌抗体 IgM 联合检测在儿童呼吸道感染诊治中的价值分析[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(35): 6251-6253.
- [8] 卢宇明, 李欢, 刘慧, 等. 九项呼吸道病原体检测在小儿呼吸道感染中的诊断价值[J]. 中外医疗, 2015, 34(2): 171-172.
- [9] 黄凌, 周燕明, 王予川, 等. 贵阳地区儿童下呼吸道感染常见病毒的流行特征[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(26): 4307-4309.
- [10] 熊格, 乔斌, 汪明, 等. 武汉地区 22482 例婴幼儿呼吸道感染常见病原体流行病学调查[J]. 中国医药导报, 2016, 13(8): 51-54.
- [11] 赵思宏, 陈愉. 军团菌感染诊断方法评析[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(2): 101-104.

(收稿日期: 2016-09-22, 修回日期: 2016-11-09)

Abstract: Objective To investigate the effect of postoperative chemotherapy timing on the prognosis of patients with cervical cancer. **Methods** A hundred and sixty – seven patients with cervical cancer of stage I B2- II A were retrospectively enrolled in this study. All the patients received "Piver III extensive hysterectomy and pelvic lymph node resection" and postoperative chemotherapy. According to the time of chemotherapy starting since the operation, all patients were assigned into an early chemotherapy group (the time of chemotherapy starting since the operation shorter than or equal to 3 weeks) and a late chemotherapy group (the time of chemotherapy starting since the operation longer than 3 weeks). There were 89 patients in the early chemotherapy group and 78 patients in the late chemotherapy group. The primary outcomes included postoperative complications, progression free survival, recurrence rate, case fatality rate and health related quality of life (SF-36). **Results** When compared with the late chemotherapy group, patients in the early chemotherapy group got a significantly lower recurrence rate (12.36% vs 24.36%, $P < 0.05$), an elevated level of 1-year health related quality of life (SF-36) [(76.82 ± 8.57) vs (70.75 ± 9.12) , $P < 0.05$], and a longer duration of progression free survival ($P < 0.05$). There were no significant differences between the two groups in mortality and postoperative complications. **Conclusions** Early postoperative chemotherapy in patients with I B2- II A cervical cancer is helpful to improve the clinical prognosis.

Keywords: cervical cancer; postoperation; chemotherapy; timing; clinical prognosis

宫颈癌是中老年女性最常见的恶性肿瘤之一,其发病率仅次于乳腺癌,居第二位,严重危害了女性的身心健康^[1-2]。对于局部晚期的 I B2 ~ II A 期宫颈癌患者,“Piver III 型广泛性子官切除 + 盆腔淋巴结切除术”联合术后化疗是最常用的治疗方法之一,在改善患者生存期和生存质量方面具有重要的临床意义^[3-4]。然而,目前局部晚期的 I B2 ~ II A 期宫颈癌患者术后复发率仍较高,术后复发是导致患者预后不良最主要的危险因素之一。2014 年的研究纳入了 70 例 I B2 ~ II A 期宫颈癌患者,术后共 19 例患者复发,复发率高达 27.14%^[5],尤其是对于具有局部复发危险因素的宫颈癌患者。2014 年的研究回顾性分析了宫颈鳞癌患者 87 例,随访 2 年后共有 39 例患者复发,复发率高达 44.83%,宫颈壁深肌层浸润、淋巴结转移阳性、脉管侵犯阳性等是 I B2 ~ II A 期宫颈癌患者术后复发的高危因素^[6]。鉴于目前局部晚期的 I B2 ~ II A 期宫颈癌患者术后复发率较高,探讨降低复发率的方法具有十分重要的临床意义。为此国内外学者对 I B2 ~ II A 期宫颈癌患者术后放化疗方案进行了大量研究。然而目前尚未有研究探讨宫颈癌术后至化疗开始时间对复发率等的影响。而在结直肠癌等肿瘤中的研究显示术后早期开始化疗有助于改善患者临床预后^[7]。有研究^[8]同样显示 6 ~ 8 周内化疗组患者

病死率显著降低 8 周以后开始化疗的患者。由上可见,探讨宫颈癌患者术后化疗时机具有重要的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集 2011 年 1 月—2014 年 12 月南阳南石医院妇产科收治的 I B2 ~ II A 期宫颈癌患者 167 例,纳入标准:(1) I B2 ~ II A 宫颈癌患者[所有宫颈癌的诊断均有术中病理确诊,宫颈癌临床分期根据国际妇产联盟(FIGO)2009 年修订的分期标准进行临床分期^[9]];(2) 年龄 ≥ 18 岁且 ≤ 65 岁;(3) 在南阳南石医院接受手术和化疗;(4) 临床病历资料齐全。排除标准:(1) 肝肾等脏器功能不全;(2) 合并其他恶性肿瘤;(3) 不配合治疗、放弃治疗、转院或失访;(4) 既往心肌梗死等重大心血管疾病;(5) 免疫功能障碍;(6) 其他重大疾病;(7) 急性或慢性感染期;(8) 术后接受放疗;(9) 术后病理示切缘阳性。研究期间,根据纳入标准和排除标准,共纳入局部晚期的 I B2 ~ II A 宫颈癌患者 167 例,根据患者术后至化疗时间,将患者分为早期化疗组(术后至化疗时间 ≤ 3 周)和晚期化疗组(术后至化疗时间 > 3 周)。两组患者年龄、临床分期、病理类型、肿瘤大小和肿瘤细胞分化程度等均差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1,具有可比性。本研究通过医院伦理委员会批准,患者或家属均签署知情同意书。

表 1 两组一般资料的比较

组别	例数	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	临床分期		肿瘤分化程度			肿瘤直径/ (cm, $\bar{x} \pm s$)	病理类型 (鳞癌)
			I B2	II A	低分化	中分化	高分化		
早期化疗组	89	46.82 $\pm$ 9.82	48	41	28	31	40	4.52 $\pm$ 1.49	67
晚期化疗组	78	46.62 $\pm$ 9.73	42	36	21	25	32	4.42 $\pm$ 1.52	61
$t(\chi^2)$ 值		0.132	(0.000)		(0.980)			0.429	(0.199)
P 值		0.895	0.991		0.041			0.669	0.656

1.2 治疗方法 所有患者入院后均完善相关检查,如有手术适应证无手术禁忌证则择期行“PiverⅢ型广泛性子官切除+盆腔淋巴结切除术”,术后常规给予氟尿嘧啶+顺铂化疗[5-氟尿嘧啶(芜湖众人药业股份有限公司,批号:H20101112,600 mg·m⁻²·d⁻¹,连用5 d)+顺铂(云南个旧药业股份有限公司,批号:H090601,15 mg·m⁻²·d⁻¹,连用5 d)化疗,每4周为1个疗程,共4个疗程]。早期化疗组术后至化疗时间为(2.47±0.31)周,晚期化疗组术后至化疗时间为(4.28±0.66)周,差异有统计学意义($P<0.05$)。

1.3 观察指标 主要观察指标包括:术后并发症、无进展生存期、2年复发率、2年病死率、术后1年健康相关的生存质量(SF-36)。次要观察指标为术中情况和术后应激反应。

1.4 统计学方法 采用SPSS22.0软件完成本研究中所有数据分析。两组患者术后并发症等计数资料比较采用 χ^2 检验/校正 χ^2 检验/精确概率检验进行统计分析;两组患者术后1年SF-36等计量资料之间的差异采用独立样本 t 检验进行统计分析;此外采用生存函数对两组患者无进展生存期进行统计推断。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者术中情况和术后应激反应比较 两组患者术中出血量[(276.77±50.83) vs (282.57±51.57 mL)], $P=0.466$ 、手术时间[(135.85±22.58) vs (138.92±24.27) min], $P=0.399$ 、淋巴结清扫数目[(23.57±4.48) vs (24.09±4.13)枚], $P=0.439$ 、术后肛门排气时间[(2.47±0.34) vs (2.41±0.41) d], $P=0.303$ 和C-反应蛋白[(13.57±4.22) vs (13.82±4.18) mg·L⁻¹], $P=0.702$ 等指标比较均差异无统计学意义。

2.2 两组患者主要临床预后比较 与晚期化疗组相比,早期化疗组患者术后复发率显著降低($P<0.05$);术后1年的SF-36明显提高($P<0.05$);无进展生存期显著延长($P<0.05$)。两组患者病死率

比较差异无统计学意义,具体见表2和图1。早期化疗组有1例于术后3年时发现复发,晚期化疗组有3例分别于术后3、4年时发现复发。

表2 两组患者主要临床预后比较

组别	例数	复发率/ 例(%)	病死率/ 例(%)	术后1年SF-36/ (分, $\bar{x}\pm s$)
早期化疗组	89	11(12.36)	2(2.25)	76.82±8.57
晚期化疗组	78	20(25.64)	5(6.41)	70.75±9.12
$t(\chi^2)$ 值		(4.851)	(0.907)	4.432
P 值		0.028	0.341	0.000

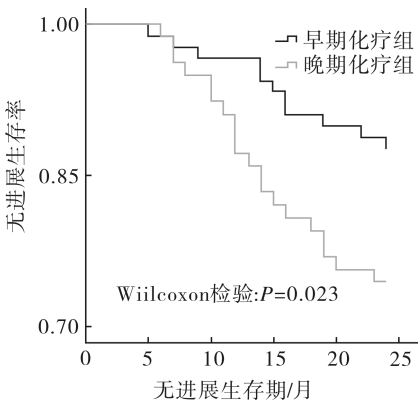


图1 两组患者无进展生存期比较

2.3 两组患者术后并发症比较 两组患者术后并发症比较均差异无统计学意义($P>0.05$),具体数据见表3。

3 讨论

宫颈癌发病率仅次于乳腺癌,居女性恶性肿瘤发病率的第2位,是导致中老年女性死亡的主要因素之一,且近些年来,其发病已有明显的年轻化之趋势^[10-11]。随着宫颈细胞学筛查的普遍应用,宫颈癌的早期发现使得死亡率已有明显下降趋势^[12-13]。然而仍有部分患者确诊时已属于局部晚期的ⅠB2~ⅡA期宫颈癌,对于这类患者,“PiverⅢ型广泛性子官切除+盆腔淋巴结切除术”是常用的手术

表3 两组患者术后并发症比较/例(%)

组别	例数	切口感染	尿潴留	输尿管损伤	肠梗阻	骨髓抑制	贫血	粒细胞缺乏
早期化疗组	89	1(1.12)	0	1(1.12)	0	3(3.37)	1(1.12)	2(2.25)
晚期化疗组	78	2(2.56)	3(3.85)	0	1(1.28)	5(6.41)	3(3.85)	3(3.85)
χ^2 值		0.013	1.646	—	—	0.307	0.411	0.022
P 值		0.908	0.199	1.000	0.467	0.579	0.522	0.881

注:“—”表示为统计量。

方法,并且为了降低宫颈癌术后复发率,术后常常辅以放疗或化疗。既往术后辅以放疗是宫颈癌的主要治疗方法,放疗可导致卵巢功能损伤、阴道挛缩等一系列严重并发症,故而术后辅以化疗这种治疗模式逐渐被广泛使用。不同的化疗方案对宫颈癌患者术后的影响是目前研究的一个重点方向。然而,在结肠癌患者中的研究显示,术后至化疗开始时间为<8周组、8~9周组、10~11周组、12~13周组和14~16周组的患者,术后复发率依次增高,提示早期开始化疗有助于改善患者临床预后^[14]。由于目前国内尚无相关研究探讨宫颈癌术后至化疗时间长短对患者临床预后的影响,因此我们设计了本研究。结果发现,早期化疗组与晚期化疗组相比患者术后复发率显著降低;SF-36明显提高;无进展生存期显著延长。两组患者病死率和术后并发症等均差异无统计学意义($P>0.05$),表明I B2~II A期宫颈癌患者3周内开始化疗有助于改善患者临床预后。宫颈癌术后早期开始化疗可能与肿瘤的微转移有关^[15],微转移灶肉眼和现代技术难以检测,术后化疗的主要目的是手术切除原发病灶后继续杀灭微转移灶^[16]。原发部位肿瘤与微转移灶处于动态平衡,具有相互抑制的作用,手术切除原发病灶后,肿瘤的微小转移灶失去抑制作用可以迅速生长,及时有效的化疗更有助于降低宫颈癌患者术后复发率。虽然目前在宫颈癌中的研究缺乏,但是在结直肠癌等肿瘤研究同样表明术后越早化疗复发率越低^[17-18]。另外,本研究显示早期化疗组和晚期化疗组术后并发症均差异无统计学意义($P>0.05$),表明早期化疗对局部晚期的I B2~II A期宫颈癌是安全的。

术后复发是导致患者死亡最主要的危险因素^[19],本研究虽然显示早期化疗有助于降低宫颈癌患者术后2年复发率,但两组患者病死率差异无统计学意义,这可能与本研究病例数不够大有关。另外,本研究是一个回顾性临床研究,因此关于术后化疗时机对局部晚期的宫颈癌患者临床预后的影响尚不能定论。然而金志红等^[20]研究显示肿瘤分期、肿瘤细胞分化程度、肿瘤直径和病理类型是宫颈癌患者术后复发的危险因素。而本研究中两组患者TNM分期、肿瘤细胞分化程度、肿瘤直径和病理类型等差异无统计学意义,基线较好,具有很强的可比性,因此本研究可为临床提供参考。

综上所述,I B2~II A期宫颈癌患者术后早期化疗有助于改善临床预后。但尚需要进一步多中心随机对照研究证实。

参考文献

- [1] CAPOTE NEGRIN LG. Epidemiology of cervical cancer in Latin America[J]. *Ecancermedalscience*,2015,9(3):577-584.
- [2] DI FELICE E,CAROLI S,PATERLINI L,et al. Cervical cancer epidemiology in foreign women in Northern Italy: role of human papillomavirus prevalence in country of origin[J]. *Eur J Cancer Prev*,2015,24(3):223-230.
- [3] CHENG X,CAI SM,LI ZT,et al. Concurrent chemotherapy and adjuvant extended field irradiation after radical surgery for cervical cancer patients with lymph node metastases[J]. *Int J Gynecol Cancer*,2008,18(4):779-784.
- [4] DOTTINO PR,PLAXE SC,BEDDOE AM,et al. Induction chemotherapy followed by radical surgery in cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*,1991,40(1):7-11.
- [5] 刘宗琪. I B2 及 II A2 期宫颈癌患者的手术治疗方案研究[J]. *实用癌症杂志*,2014,29(10):1257-1259.
- [6] 侣庆芳. Ib、II a 期宫颈鳞癌术后复发的相关因素分析[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2014.
- [7] BIAGI JJ,RAPHAEL MJ,MACKILLOP WJ,et al. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA*,2011,305(22):2335-2342.
- [8] DOS SANTOS LV,FARIA TM,LIMA AB,et al. Timing of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer[J]. *Colorectal Dis*,2016,18(9):871-876.
- [9] PECORELLI S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium[J]. *Int J Gynaecol Obstet*,2009,105(2):103-104.
- [10] CHATTERJEE S,CHATTOPADHYAY A,SAMANTA L,et al. HPV and Cervical Cancer Epidemiology-Current Status of HPV Vaccination in India[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*,2016,17(8):3663-3673.
- [11] ELMAJJAOUI S,ISMAILI N,EL KACEMI H,et al. Epidemiology and outcome of cervical cancer in national institute of Morocco[J]. *BMC Women's Health*,2016,16(1):62.
- [12] HILLEMANN S,P,SOERGER P,HERTEL H,et al. Epidemiology and Early Detection of Cervical Cancer[J]. *Oncol Res Treat*,2016,39(9):501-506.
- [13] MOON EK,OH CM,WON YJ,et al. Trends and Age-Period-Cohort Effects on the Incidence and Mortality Rate of Cervical Cancer in Korea[J]. *Cancer Res Treat*,2017,49(2):526-533.
- [14] NACHIAPPAN S,ASKARI A,MAMIDANNA R,et al. The impact of adjuvant chemotherapy timing on overall survival following colorectal cancer resection[J]. *Eur J Surg Oncol*,2015,41(12):1636-1644.
- [15] PAPPA KI,RODOLAKIS A,CHRISTODOULOU I,et al. Comparative assessment of lymph node micrometastasis in cervical, endometrial and vulvar cancer: insights on the real time qRT-PCR approach versus immunohistochemistry, employing dual molecular markers[J]. *Biomed Res Int*,2014,2014:187684.
- [16] TORTORA M,ANNUNZIATA C,LIGUORI G,et al. Detection of human papillomavirus DNA in peri-tumor tissues and pelvic lymph nodes as potential molecular marker of micrometastasis in cervical cancer[J]. *Infectious Agents and Cancer*,2016,11(1):1094-1102.