

引用本文:田素萍,孙文杰,史曙霞,等.同步放化疗与新辅助化疗+同步放化疗续贯方案治疗ⅡB~ⅢB期宫颈鳞癌疗效比较及预后因素分析[J].安徽医药,2021,25(8):1680-1683.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.08.048.



◇ 药物与临床 ◇

同步放化疗与新辅助化疗+同步放化疗续贯方案治疗 ⅡB~ⅢB期宫颈鳞癌疗效比较及预后因素分析

田素萍,孙文杰,史曙霞,朱海霞

作者单位:济源市肿瘤医院放疗科,河南 济源 459000

摘要: **目的** 比较同步放化疗与新辅助化疗+同步放化疗续贯方案治疗ⅡB~ⅢB期宫颈鳞癌的疗效,并分析预后因素。**方法** 选取济源市肿瘤医院2008年1月至2013年1月收治的ⅡB~ⅢB期宫颈鳞癌病人86例,其中57例行同步放化疗方案设为A组,29例采用新辅助化疗+同步放化疗续贯方案设为B组。比较两组生存时间和毒副作用发生率,并根据淋巴结有无转移进行分层分析,同时对预后影响因素进行单因素和Cox模型多因素分析。**结果** A、B组随访1年(96.5%比93.1%)、3年(80.7%比75.9%)及5年(70.2%比58.6%)生存率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);淋巴结转移病人B组盆腔局部复发率显著高于A组(25.0%比0.0%, $P<0.05$);无淋巴结转移病人两组治疗失败类型比较差异无统计学意义($P>0.05$);淋巴结转移病人两组毒副作用发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$);无淋巴结转移病人B组Ⅲ~Ⅳ级骨髓抑制发生率显著高于A组(52.9%比31.7%, $P<0.05$);单因素和Cox多因素分析结果均证实,肿瘤长径、淋巴结转移情况及同步化疗方式是影响ⅡB~ⅢB期宫颈鳞癌病人生存时间危险因素($P<0.05$)。**结论** 同步放化疗和新辅助化疗+同步放化疗续贯方案对ⅡB~ⅢB期宫颈鳞癌总体生存获益接近,其中肿瘤长径、淋巴结转移状态及同步化疗方式是影响病人临床预后危险因素;同时新辅助化疗可导致病人盆腔局部复发和Ⅲ~Ⅳ级骨髓抑制发生风险升高。

关键词: 宫颈肿瘤; 同步放化疗; 新辅助化疗; 预后

Influence of two kinds of treatment regimens on clinical efficacy of patients with cervical squamous cell carcinoma for stage II B-III B and the prognostic factors

TIAN Suping, SUN Wenjie, SHI Shuxia, ZHU Haixia

Author Affiliation: Department of Radiotherapy, The Cancer Hospital of Jiyuan, Jiyuan, Henan 459000, China

Abstract: **Objective** To investigate the influence of concurrent radiochemotherapy and neoadjuvant chemotherapy plus concurrent radiochemotherapy on clinical efficacy of patients with cervical squamous cell carcinoma for stage II B-III B and the prognostic factors. **Methods** A total of 86 patients with cervical squamous cell carcinoma for stage II B-III B were chosen, who were treated in the period from January 2008 to January 2013 in the Cancer Hospital of Jiyuan, and were assigned into 2 groups: group A ($n=57$) with concurrent radiochemotherapy used alone and group B ($n=29$) with neoadjuvant chemotherapy plus concurrent radiochemotherapy. The survival time and the incidence of toxic and side effects in both groups were compared and were analyzed by stratification according to lymph node metastasis status and simultaneously the prognostic factors were analyzed by the Cox proportional hazards model. **Results** There were no significant differences in the survival rates in 1 (96.5% vs. 93.1%), 3 (80.7% vs. 75.9%) and 5 years (70.2% vs. 58.6%) of follow-up between groups A and B ($P>0.05$). The pelvic local recurrence rate of group B with lymph node metastasis was significantly higher than group A (25.0% vs. 0.0%, $P<0.05$). There was no significant difference in the treatment failure types between the two groups of patients without lymph node metastasis ($P>0.05$). And there was no significant difference in the incidence of toxic and side effects between 2 groups of patients with lymph node metastasis ($P>0.05$). The grade III-IV bone marrow suppression rate in group B of patients without lymph node metastasis was significantly higher than that in group A (52.9% vs. 31.7%, $P<0.05$). Univariate and multivariate Cox analysis results confirmed that tumor size, lymph node metastasis and concurrent chemotherapy were risk factors for the survival time of patients with stage II B-III B cervical squamous cell carcinoma ($P<0.05$). **Conclusions** Concurrent radiochemotherapy and neoadjuvant chemotherapy plus concurrent radiochemotherapy in the treatment of patients with cervical squamous cell carcinoma for stage II B-III B possess the same total survival benefits. Tumor size, lymph node metastasis and concurrent chemotherapy are risk factors affecting the clinical prognosis of patients and neoadjuvant chemotherapy plus concurrent radiochemotherapy may cause increased risk of local pelvic recurrence and grade III-IV bone marrow suppression.

Key words: Uterine cervical neoplasms; Concurrent radiochemotherapy; Neoadjuvant chemotherapy; Prognosis

宫颈癌病人早期多无特异性症状,超过40%~60%病人首次确诊即已进入中晚期,丧失手术根治切除机会^[1]。目前以铂类为基础同步放化疗是临床治疗ⅡB期以上局部进展期宫颈癌标准方案;但近年来部分学者提出在同步放化疗前加用新辅助化疗以改善临床预后,但对于这一方案是否能够使病人获益仍存在较大争议^[2]。本研究旨在探讨同步放化疗和新辅助化疗+同步放化疗续贯方案对ⅡB~ⅢB期宫颈鳞癌病人疗效的影响,并对预后影响因素进行分析,为临床标准治疗方案制定积累更多循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析济源市肿瘤医院2008年1月至2013年1月收治的ⅡB~ⅢB期宫颈鳞癌病人共86例的临床资料。其中57例行同步放化疗方案设为A组,29例采用新辅助化疗+同步放化疗续贯方案设为B组;

纳入标准:①根据病理活检确诊宫颈鳞状细胞癌;②符合2018版FIGO分期ⅡB~ⅢB期^[3];③首次治疗;④KPS评分70分以上;⑤病人及家属签署知情同意书。排除标准:①放化疗禁忌;②合并其他系统恶性肿瘤;③远处转移;④免疫系统疾病;⑤精神系统疾病;⑥心脑肝肾功能障碍;⑦临床资料不全。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》的相关要求。

1.2 治疗方法

1.2.1 同步放化疗 接受根治性放疗同时接受含铂药物化疗;其中单用顺铂39例,氟尿嘧啶/博来霉素+顺铂18例。放疗采用为盆腔外照射+近距离腔内后装放疗,每次外照射剂量为50~50.4 Gy,1.8~2.0 Gy,后装A点照射剂量为35~45 Gy^[3]。从开始治疗到放疗开始,病人住院天数(48.7±2.2)d。

1.2.2 新辅助化疗+同步放化疗 在同步放化疗前给予1~3周期以铂类为基础新辅助化疗,化疗结束后3~4周行根治性放疗同步化疗;其中单用顺铂24例,氟尿嘧啶/博来霉素+顺铂5例。从开始治疗到放疗开始,病人住院天数(80.5±5.4)d。

1.3 观察指标 随访截止时间为2017年10月30日,采用查阅复查资料、电话及信访等方式完成随访;①记录病人随访1年、3年及5年生存例数,计算百分比;②记录病人盆腔局部复发和远处转移例数,计算百分比;③参考美国肿瘤放射治疗协作组不良反应判定标准对毒副作用进行评价^[3],包括骨髓抑制、放射性直肠炎及放射性膀胱炎。

1.4 统计学方法 数据分析采用SPSS 22.0软件。计数资料采用 χ^2 检验或秩和检验,以百分率表示。

此外,采用Cox模型行多因素分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 两组FIGO分期、肿瘤类型、肿瘤长径、放疗方式、同步化疗方式及辅助化疗比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组病人年龄和淋巴结转移状态比较,差异有统计学意义($P<0.05$);其中 ≤ 40 岁或淋巴结转移者采用新辅助化疗后同步放化疗方案比例更高,而 ≥ 60 岁者则多采用同步放化疗方案。见表1。

表1 ⅡB~ⅢB期宫颈鳞癌86例一般资料比较/例(%)

指标	A组(n=57)	B组(n=29)	χ^2 值	P值
年龄			5.508	0.064
≤40岁	7(11.5)	9(31.0)		
>41~<60岁	43(75.2)	19(63.8)		
≥60岁	7(13.3)	1(5.2)		
FIGO分期			0.309	0.578
ⅡB期	40(70.8)	22(75.9)		
ⅢB期	17(29.2)	7(24.1)		
肿瘤类型			1.150	0.563
结节状	16(27.4)	8(25.9)		
菜花状	29(50.4)	12(43.1)		
溃疡状	12(22.2)	9(31.0)		
肿瘤长径			1.608	0.448
≤4 cm	11(19.5)	3(10.4)		
>4~<6 cm	29(51.3)	19(63.8)		
≥6~8 cm	16(29.2)	8(25.8)		
淋巴结转移状态			2.415	0.120
无	41(72.6)	16(56.9)		
有	16(27.4)	12(43.1)		
放疗方式			5.117	0.077
2DRT	48(84.0)	25(86.2)		
3DCRT	1(1.8)	3(8.6)		
IMRT	8(14.2)	1(5.2)		
同步化疗方式			2.017	0.156
单药	39(68.1)	24(81.0)		
双药	18(31.9)	5(19.0)		
辅助化疗			0.971	0.324
是	29(50.4)	18(62.1)		
否	28(49.6)	11(37.9)		

2.2 两组生存获益比较 两组随访1年、3年及5年生存率比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

表2 ⅡB~ⅢB期宫颈鳞癌86例随访复发转移率比较/例(%)

组别	例数	1年	3年	5年
A组	57	55(96.5)	46(80.7)	40(70.2)
B组	29	27(93.1)	22(75.9)	17(58.6)
χ^2 值		0.027	0.272	1.148
P值		0.870	0.602	0.284

2.3 两组失败治疗模式比较 A组有16例淋巴结转移, B组有12例淋巴结转移。有淋巴结转移病人中, B组盆腔局部复发率显著高于A组($P < 0.05$); 而两组远处转移和死亡率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。无淋巴结转移病人中, 两组治疗失败类型比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

表3 II B-III B期宫颈鳞癌86例两组失败治疗模式比较/例(%)

组别	例数	有淋巴结转移			无淋巴结转移		
		盆腔局部复发	远处转移	死亡	盆腔局部复发	远处转移	死亡
A组	57	0(0.0)	2(12.5)	9(56.3)	1(2.4)	5(12.2)	10(24.4)
B组	29	3(25.0)	0(0.0)	5(41.7)	2(11.8)	1(5.9)	5(29.41)
χ^2 值		4.480	1.615	0.583	2.131	0.516	0.158
P值		0.034	0.204	0.445	0.144	0.472	0.691

2.4 两组毒副作用发生率比较 无论是否有淋巴结转移, 两组毒副作用发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表4。

2.5 预后影响因素单因素分析 单因素分析结果证实, 肿瘤长径、淋巴结转移情况等二因素, 是影响II B~III B期宫颈鳞癌病人生存时间危险因素($P < 0.05$); 见表5。

2.6 预后影响因素Cox多因素分析 以单因素分析具有显著差异的指标以及临床上比较关注的同步化疗方案作为自变量。赋值情况: 无淋巴结转移=0, 淋巴结转移=1; 肿瘤长径 ≤ 4 cm=1, 肿瘤长径 $> 4 \sim < 6$ cm=2, 肿瘤长径 $6 \sim 8$ cm=3; 单药同步化疗=1, 双药同步化疗=2, 以病人是否生存作为因变量, 代入Cox风险分析回归方程, 经逐步回归分析结果显示, 肿瘤长径、淋巴结转移情况及同步化疗方式, 均是影响II B-III B期宫颈鳞癌病人生存时间危险因素($P < 0.05$, HR > 1)。见表6。

3 讨论

近年来在局部晚期宫颈癌同步放化疗前加用新辅助化疗临床较为广泛, 但对于其临床获益并无统一论^[4]; 宫颈癌新辅助化疗目的在于促进肿瘤体积缩小、消除或改善宫旁浸润情况, 从而提高肿

瘤完整切除率或获得手术根治切除比例^[5]; 同时其还能够促进骨盆解剖结构复常, 提高射线传递速率和放疗敏感性^[6]; 此外新辅助化疗还有助于降低肿瘤细胞增殖侵袭活性, 减少亚临床病灶, 避免局部复发和远处转移发生^[7]。国外学者报道提示, 针对II B~IV A期宫颈癌病人给予新辅助化疗客观缓解率可达60%以上, 但在盆腔复发率和无进展生存时间方面逊于单纯放疗组^[8]; 另一项研究证实, II B-IV A期宫颈癌病人采用博来霉素+异环磷酰胺+顺铂方案行新辅助化疗并未较单纯放疗组显现出临床获益优势^[9]; 此外还有国外III期前瞻性研究提示, 局部晚期宫颈癌病人放疗前新辅助化疗难以有效提高无事件生存率和总生存率^[10-11]。

本研究结果中, 两组随访1年、3年及5年生存率比较差异无统计学意义($P < 0.05$); 同时有无出现淋巴结转移状态对于两组随访生存率并无影响($P < 0.05$); 淋巴结转移病人两组远处转移和死亡率比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 无淋巴结转移病人两组治疗失败类型比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 但淋巴结转移病人B组盆腔局部复发率显著高于A组($P < 0.05$), 提示相较于单纯同步放化疗, 加用新辅助化疗并未延长局部晚期宫颈癌病人生存时间, 同时还可能导致盆腔局部复发风险升高; 此外无淋巴结转移病人B组III~IV级骨髓抑制发生率显著高于A组($P < 0.05$), 则说明新辅助化疗更易导致病人出现严重骨髓抑制, 安全性问题亦值得考虑。既往临床报道显示, 宫颈癌病人放化疗后毒副作用主要包括骨髓抑制、放射性直肠炎、放射性膀胱炎、下肢水肿及直肠狭窄^[12]; 本次研究主要观察到前三种。

已有研究证实, 临床分期、贫血状态、宫腔和盆腔感染、输尿管梗阻、组织学类型、淋巴结转移状态、放疗剂量及疗程均是影响宫颈癌病人临床预后关键因素^[13-14]; 部分学者荟萃分析研究显示, 临床分期、病理类型、淋巴结转移状态、放化疗方式及血红蛋白水平与宫颈癌病人总生存时间和无病生存时间密切相关^[15]; 而另一项回顾性报道则表明, 肿瘤直径是影响II B期宫颈癌病人远期预后重要因素^[16]。本次研究单因素和Cox多因素分析结果均证实, 肿瘤长径、淋巴结转移情况及同步化疗方式是

表4 II B-III B期宫颈鳞癌86例两组毒副作用发生率比较/例(%)

组别	例数	有淋巴结转移			无淋巴结转移		
		III~IV级骨髓抑制	放射性直肠炎	放射性膀胱炎	III~IV级骨髓抑制	放射性直肠炎	放射性膀胱炎
A组	57	4(25.0)	3(18.8)	0(0.0)	13(31.7)	10(24.4)	2(4.9)
B组	29	4(33.3)	4(33.3)	1(8.3)	9(52.9)	5(29.4)	1(5.9)
χ^2 值		0.233	0.778	1.383	5.417	0.005	0.025
P值		0.629	0.378	0.240	0.037	0.946	0.875

表5 II B~III B期宫颈鳞癌病人预后影响因素单因素分析

指标	例数	5年生 存例数	5年生 存率/%	χ^2 值	P值
淋巴结转移				4.923	0.027
无	58	43	74.14		
有	28	14	50.00		
肿瘤长径				28.206	0.000
≤4 cm	17	15	88.24		
>4~<6 cm	46	37	80.43		
≥6~8 cm	23	5	21.74		
同步化疗方式				13.936	0.000
单药	63	49	77.78		
双药	23	8	34.78		

表6 预后影响因素 Cox 多因素分析

指标	HR值	95%CI	P值
肿瘤长径	2.154	1.297~3.084	0.000
淋巴结转移情况	1.760	1.045~2.933	0.046
同步化疗方案	1.923	1.102~3.315	0.024

影响 II B~III B 期宫颈鳞癌病人生存时间危险因素 ($P<0.05$), 说明肿瘤长径、淋巴结转移状态及同步化疗方式可对 II B~III B 期宫颈癌病人临床预后产生影响, 而合并淋巴结转移、肿块长径更长及双药化疗方案病人预后不佳。故笔者认为对于 II B~III B 期宫颈鳞癌病人在目前临床证据支持情况下选择铂类单药同步放化疗方案临床获益可能更佳。

综上所述, 同步放化疗和新辅助化疗+同步化疗续贯方案对 II B~III B 期宫颈鳞癌总体生存获益接近, 其中肿瘤长径、淋巴结转移状态及同步化疗方式是影响病人临床预后危险因素; 同时新辅助化可导致病人盆腔局部复发和 III~IV 级骨髓抑制发生风险升高。

参考文献

- [1] KAGABU M, SHOJI T, MURAKAMI K, et al. Clinical efficacy of nedaplatin-based concurrent chemoradiotherapy for uterine cervical cancer: a tohoku gynecologic cancer unit study [J]. Int J Clin Oncol, 2016, 21(4): 735-740.
- [2] NARAYAN S, SHARMA N, KAPOOR A, et al. Pros and cons of adding of neoadjuvant chemotherapy to standard concurrent chemoradiotherapy in cervical cancer: a regional cancer center experience [J]. J Obstet Gynaecol India, 2016, 66(5): 385-390.
- [3] 李静, 索红燕, 孔为民. 《国际妇产科联盟(FIGO)2018 癌症报告: 宫颈癌新分期及诊治指南》解读 [J]. 中国临床医生杂志, 2019, 47(6): 646-649.
- [4] HARSH KK, KAPOOR A, PARAMANANDHAN M, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation in the management of different stages of cervical carcinoma: 5-year retrospective study [J]. J Obstet Gynaecol India, 2016, 66 (5):

372-378.

- [5] YOON H, CHA J, KEUM K, et al. Treatment outcomes of extended-field radiation therapy and the effect of concurrent chemotherapy on uterine cervical cancer with para-aortic lymph node metastasis [J]. Radiat Oncol, 2015, 10(1): 8-18.
- [6] JELAVIĆ TB, MIŠE BP, STRIKIĆ A, et al. Adjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer after treatment with concomitant chemoradiotherapy — room for improvement? [J]. Anticancer Res, 2015, 35(7): 4161-4165.
- [7] YANG Z, CHEN D, ZHANG J, et al. The efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer: a randomized multicenter study [J]. Gynecol Oncol, 2016, 141(2): 231-239.
- [8] CSUTAK C, BADEA R, BOLBOACA SD, et al. Multimodal endocavitary ultrasound versus MRI and clinical findings in pre- and post-treatment advanced cervical cancer. Preliminary report [J]. Med Ultrason, 2016, 18(1): 75-81.
- [9] CHO O, CHUN M, CHANG SJ, et al. Prognostic value of severe lymphopenia during pelvic concurrent chemoradiotherapy in cervical cancer [J]. Anticancer Res, 2016, 36(7): 3541-3547.
- [10] ENDO D, TODO Y, OKAMOTO K, et al. Prognostic factors for patients with cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy: a retrospective analysis in a Japanese cohort [J]. J Gynecol Oncol, 2015, 26(1): 12-18.
- [11] FU ZZ, 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/OL]. Medicine (Baltimore), 2017, 96 (2) : e5853. DOI: 10.1097/MD.0000000000005853.
- [12] KIM JY, BYUN SJ, KIM YS, et al. Disease courses in patients with residual tumor following concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer [J]. Gynecol Oncol, 2017, 144 (1): 34-39.
- [13] CHOI SH, KIM CK, PARK JJ, et al. Assessment of early therapeutic changes to concurrent chemoradiotherapy in uterine cervical cancer using blood oxygenation level-dependent magnetic resonance imaging [J]. J Comput Assist Tomogr, 2016, 40 (5) : 730-734.
- [14] LIU YM, NI LQ, WANG SS, et al. Outcome and prognostic factors in cervical cancer patients treated with surgery and concurrent chemoradiotherapy: a retrospective study [J]. World J Surg Oncol, 2018, 16(1): 18-25.
- [15] WENG D, WANG H, ZHU C, et al. Randomized trial of adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in early-stage cervical cancer after radical surgery: a Chinese gynecologic oncology group study (CSEM-002) [J]. Gynecol Oncol, 2018, 149(5): 30-38.
- [16] LEE JY, KIM YT, KIM S, et al. Prognosis of cervical cancer in the era of concurrent chemoradiation from national database in Korea: a comparison between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma [J/OL]. PLoS One, 2015, 10 (12) : e0144887. DOI: 10.1371/journal.pone.0144887.

(收稿日期:2019-03-18,修回日期:2019-05-12)