

• 临床研究 •

新辅助化疗在局部晚期子宫颈癌的近期疗效评估

阙瑜妮

(重庆市沙坪坝区人民医院妇产科 400030)

摘要:目的 探讨术前新辅助化疗对局部晚期宫颈癌的近期疗效。方法 以 29 例 Ib2~IIb 期局部晚期宫颈癌为 NACT 观察组,予 PBV 方案或 TP 方案化疗 1~2 个疗程,随后行根治性手术;以 28 例同期同条件患者直接行根治性手术为手术对照组。比较 NACT 观察组化疗前后肿瘤大小变化、两组间手术时间和出血量以及两组术后宫颈深间质层浸润、脉管癌栓、淋巴结转移情况,同时观察新辅助化疗的毒副反应及评价新辅助化疗的安全性。结果 NACT 观察组中完全缓解 4 例,部分缓解 19 例,稳定 4 例,进展 1 例,临床有效率为 79.31%;NACT 观察组化疗前后肿瘤最大直径比较显著性缩小, $P < 0.05$;NACT 观察组和对照组的手术时间分别为 (196.46 ± 30.29) min 和 (287.56 ± 49.43) min, $P < 0.05$;NACT 观察组和对照组的术中出血量分别为 (579.96 ± 217.45) mL 和 (829.62 ± 237.16) mL, $P < 0.05$;NACT 观察组与手术对照组的宫颈深层间质浸润发生率分别为 51.72%、64.28%, $P > 0.05$;脉管癌栓发生率分别为 27.59%、25.00%, $P > 0.05$;淋巴结转移率分别为 20.07%、35.14%, $P > 0.05$ 。结论 局部晚期宫颈癌术前新辅助化疗可缩小肿瘤体积、缩短手术时间、减少术中出血量、降低淋巴结转移率,提高近期疗效。

关键词:新辅助化疗;宫颈癌;手术**中图分类号:**R737.33;R730.53**文献标识码:**A**文章编号:**1671-8348(2010)12-1559-02

Evaluation of neoadjuvant chemotherapy on locally advanced cervical cancer

QUE Yu-ni

(Department of Obstetrics and Gynecology, Shapingba District People's Hospital, Chongqing 400030, China)

Abstract: Objective To determine the effects of neoadjuvant chemotherapy on locally advanced cervical cancer. **Methods** 29 cases with locally advanced stage Ib2~IIb cervical cancer were chosen as the experimental group. They received 1 to 2 courses of chemotherapy consisting of PVB or TP scheme, and radical surgery would be followed. A group of 28 cases with the same diagnoses who received radical surgery alone were chosen as the control group. The immediate therapeutic effects, pathology results and toxicity were observed to evaluate the effect and security of NACT. **Results** In experimental group, the rate of response was 79.31% (4 cases were complete remission, 19 cases were partial remission, 4 cases were stable disease and 1 case was progressive disease), and the diameters of the masses of cancer were decreased noticeably ($P < 0.05$) after the treatment of chemotherapy; Surgery time and the volume of bleeding at surgery and lymph node metastasis were significantly decreased ($P < 0.05$). **Conclusion** Neoadjuvant chemotherapy (NACT) on locally advanced cervical cancer can diminish the volume of tumors and reduce the surgery time and bleeding which makes the surgery easier and safer. It seems to improve short-time survival rate.

Key words: cervix neoplasms; neoadjuvant chemotherapy; surgery

手术与放疗是宫颈癌的主要治疗方法。宫颈原位癌至 Ib1 期患者 5 年生存率可达 90%~100%,但局部晚期宫颈癌 (locally advanced cervical cancer, LACC) 的治疗效果并无根本提高^[1],总 5 年生存率仍在 50% 左右徘徊,且对于宫旁有浸润的 IIb 期宫颈癌的手术有争议。

近年来宫颈癌的新辅助化疗 (neoadjuvant chemotherapy, NACT) 日益受到关注,对于局部晚期的宫颈癌患者行术前新辅助化疗可望缩小肿瘤体积、降低肿瘤播散活力、降低淋巴结转移率,使部分不能手术的患者获得宝贵的手术机会,可以提高 5 年生存率。本院 2001 年 6 月至 2007 年 12 月,对局部晚期的宫颈癌患者采用新辅助化疗,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2001 年 6 月至 2007 年 12 月本院收治的经活检确诊的 LACC 宫颈癌患者共 57 例,年龄 24~69 岁,平均 48 岁。入选标准:(1)肿块直径大于或等于 4 cm;(2)国际妇产科联盟 (FIGO) 分期: Ib2~IIb 期;(3)血 WBC $\geq 4 \times 10^9$ /L, PL $\geq 80 \times 10^9$ /L;(4)肝、肾功能无明显异常。病理分型:宫颈鳞癌 49 例,腺癌 6 例,其他 2 例。以上患者随机分为新辅助化疗联合手术治疗组 (以下简称 NACT 观察组) 29 例和单纯手术治疗组 28 例 (以下简称手术对照组)。两组间临床病理资料经比

较分析差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具可比较性。

1.2 治疗方法 NACT 观察组术前给予 1~2 疗程的新辅助化疗,其中 BVP (博来霉素+长春新碱+顺铂) 方案化疗 11 例、TP (紫杉醇+顺铂) 方案化疗 18 例。术前化疗至手术时机一般为化疗后 2~3 周,期间观察化疗所致的毒副反应。手术对照组经术前检查和准备后直接进行手术治疗。手术范围:行广泛子宫切除+盆腔淋巴结清扫+骶前淋巴结清扫术。手术范围:Rutledge III 类广泛子宫切除、盆腔各组淋巴结清除包括从腹主动脉分叉以下髂总、髂外、克氏、闭孔、髂内、骶前淋巴结。年龄小于 40 岁的患者术中两侧卵巢活检送快速病理检查,若证实无肿瘤转移,保留卵巢,并行卵巢移位悬吊。术后补充治疗:对术后病理检查报告盆腔淋巴结转移、宫颈间质深层浸润、脉管内癌栓、组织分化差者,术后 7~8 d 即采用原方案化疗,化疗 2~4 个疗程。

1.3 手术时间及出血量 手术所用时间从切开皮肤至手术结束时计算。出血量的判断方法为冲洗腹腔前观测负压吸引瓶中的血量而直接定量。

1.4 疗效及不良反应评定 临床疗效的判定采用直接观察和测量宫颈病灶大小,部分病例参照阴道 B 超或 CT 测量的子宫颈病灶大小的变化来评估。按世界卫生组织 (WHO) 实体瘤

的近期疗效评定标准:可见的肿瘤病变完全消失为完全缓解(complete remission, CR),肿瘤病灶的最大直径与最大垂直横径的乘积缩小达 50%以上为部分缓解(partial remission, PR),肿瘤病灶的两径乘积缩小不足 50%或增大不超过 25%为稳定(stable disease, SD),肿瘤病灶的两径乘积增大 25%以上或出现新病灶为进展(progressive disease, PD)。临床有效为完全缓解和部分缓解(CR+PR),临床无效为稳定和进展(SD+PD)^[2]。化疗毒副反应按抗癌药物毒性反应分度标准评价,分为 0、I、II、III 和 IV 度^[3]。

1.5 统计学方法 分类资料采用卡方检验(确切概率法);计量资料采用 *t* 检验,检验水准 α (双侧)=0.05。

2 结果

2.1 化疗后的近期疗效观察 29 例行新辅助化疗的患者,术前共行 32 个化疗疗程。其中仅用 1 个疗程化疗即行手术者 26 例(89.7%),2 个疗程者 3 例(10.3%)。于化疗停药后第 14 天观察肿块变化情况,结果见表 1。有效率(CR+PR) 79.31%,其中有 4 例肿块基本消失,宫颈仅呈糜烂状。妇科检查宫旁组织均有不同程度的变软,间隙增宽。不同期别宫颈癌患者肿瘤直径化疗后与化疗前相比多有不同程度的缩小,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 近期疗效和肿瘤大小变化($\bar{x}\pm s$)

分期	n	疗效				肿瘤大小变化(cm)		
		CR	PR	SD	PD	化疗前	化疗后	P
Ib2	17	4	12	1	0	4.29±0.17	3.13±0.12	<0.01
Ila	8	0	5	3	0	4.71±0.23	3.39±0.21	<0.01
Ilb	4	0	2	1	1	4.96±0.52	3.98±0.37	<0.01

经术后病理证实 4 例 CR 全部为鳞癌、5 例 SD 中 2 例为鳞癌、3 例为腺癌、1 例 PD 为低分化腺癌。

2.2 化疗不良反应 29 例患者化疗后均有不同程度的恶心、呕吐等胃肠道反应,对症处理后很快好转。9 例化疗期间有轻-中度发热(均为采用 BVP 方案化疗者),持续 1~3 d 后恢复正常。骨髓抑制 I 度 9 例、II 度 3 例、III 度 1 例。多于停药后 1 周左右出现,10 d 时达最低值,经用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)治疗 2 周左右恢复。

2.3 手术时间及出血量的观察 57 例患者均施行腹式广泛子宫切除加盆腔淋巴结清扫术,年轻患者保留单侧卵巢并移位,无 1 例尿管、膀胱及肠管损伤。NACT 观察组 29 例患者手术时间平均为(196.46±30.29)min。手术对照组 28 例患者手术时间平均为(287.56±49.43)min,两组比较,差异有统计学意义, $P<0.05$ 。NACT 观察组 29 例患者手术中出血量平均为(579.96±217.45)mL,手术对照组 28 例患者手术中出血量平均为(829.62±237.16)mL,两组比较,差异有统计学意义, $P<0.05$ 。两组手术时间及出血量均有显著性差异,提示 NACT 可以降低手术难度,提高手术质量。

表 2 两组手术后的病理结果比较[n(%)]

组别	n	深层间质浸润	脉管癌栓	淋巴结转移
NACT 观察组	29	15(51.72)	8(27.59)	6(20.07)
手术对照组	28	18(64.28)	7(25.00)	10(35.14)
P		>0.05	>0.05	<0.05

2.4 两组手术后的病理结果对比 术后病检结果证实,

NACT 观察组和手术对照组在深层间质浸润、脉管癌栓方面差异无统计学意义,但 NACT 观察组的淋巴结转移率确有降低,结果见表 2。

3 讨论

局部晚期宫颈癌患者多存在盆腔淋巴结转移等复发高危因素,无论手术或者放疗的效果均不理想,预后较差^[1]。Toita 等^[4]报道肿瘤直径大于或等于 4 cm 的 Ib~IIa 期日本宫颈癌患者经手术和放疗后 5 年生存率 Ib 期为 66%,IIa 期为 31%。

新辅助化疗是指在主要治疗手段前给予的化疗,属于辅助性化疗范畴,其主要的临床意义:(1)缩小肿瘤体积,增加手术切除率和减少手术风险;(2)缩小肿瘤体积,提高放疗的敏感性;(3)减少或消灭微转移,减少不良预后因素,降低复发风险,可能提高患者的生存率。本研究通过对比手术时间和术中出血量,两组资料的显著性差异表明通过新辅助化疗确能减少手术难度,减少手术风险。

陈慧君等^[5]报道对 40 例 Ib~IIb 期局部晚期宫颈癌患者进行术前化疗,化疗方案为 PMF,然后手术,结果有 85%(34/40)患者肿瘤直径缩小。CR 6 例、PR 22 例、SD 6 例、PD 6 例,化疗总有效率为 70%(28/40)。患者对化疗的疗效与年龄、临床分期无关;肿瘤的病理分级与疗效有关,差异无统计学意义($P>0.05$);鳞癌的化疗疗效优于腺癌及腺鳞癌,但差异无统计学意义($P>0.05$)。患者中位无瘤生存时间 38.5 个月(3~86 个月)、中位术后生存时间 39 个月;直接手术组患者中位无瘤生存时间 20 个月(3~71 个月)、中位术后生存时间 21 个月,差异有统计学意义($P<0.05$)。患者生存期延长可能因为术前辅助化疗可以缩小肿瘤体积,而肿瘤大小是最主要的复发危险因素,病理类型并非复发的主要危险因素。本组研究结果同样证实肿瘤的大小和病理类型是影响化疗疗效的相关因素,本研究临床总有效率为 79.31%,略高于该报道,可能系因病例选择及化疗方案不同所致。

盆腔淋巴结转移是宫颈癌的重要播散途径,有无淋巴结转移直接影响患者的预后。有学者报道术前辅助化疗可降低肿瘤细胞播散活力,减少淋巴结转移的发生^[6]。本研究显示新辅助化疗的 NACT 观察组与手术对照组在宫颈间质浸润、脉管癌栓方面差异无统计学意义。但淋巴结转移的发生确有降低。

在毒副反应方面,化疗后 29 例患者出现恶心、呕吐等胃肠道反应,均可耐受,出现骨髓抑制 I~III 度的患者经使用粒细胞集落刺激因子,骨髓抑制均好转,无 1 例化疗相关性死亡。表明新辅助化疗在规范操作下是安全的。

本研究显示,BVP 及 TP 新辅助化疗方案是安全有效的,可以通过减少瘤体大小、增加手术切除率和降低手术风险,同时还能降低高危因素(肿瘤的淋巴结转移)来减少局部复发率,提高生存率,但其远期疗效还有待进一步观察。

参考文献:

- [1] Minagawa Y, Kigawa J, Irie T, et al. Radical surgery following neoadjuvant chemotherapy for patients with stage III B cervical cancer[J]. Ann Surg Oncol, 1998, 5(6): 539.
- [2] 中华医学会妇产科分会, 中华妇产科杂志编辑委员会. 妇科常见肿瘤诊断与治疗规范(草案)[J]. 中华妇产科杂志, 1998, 33(11): 694.
- [3] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 1917.

断方法。文献报道^[6],约 52%~80%的美克尔憩室含有异位胃黏膜,25%小肠重复畸形含有异位胃黏膜,异位胃黏膜与正常胃黏膜一样能摄取^{99m}Tc,核素显像时在异位胃黏膜部位出现放射性异常浓聚灶,对小肠出血起到定位和定性诊断作用。^{99m}Tc 对异位胃黏膜的敏感度达 90%、特异性达 100%。采用出血期^{99m}Tc 红细胞显像可持续观察 24~48 h,可较好地应用于慢性间歇性出血和渗血,可发现 0.05~0.10 mL/min 的消化道出血。和^{99m}TcO₄ 显像相结合,可提高美克尔憩室出血的检出率。然而放射性核素^{99m}Tc 扫描结果也受很多因素影响,可因肠炎、肠黏膜充血水肿、肠套叠、克罗恩病、血供丰富的肿瘤(如血管瘤、肾盂、输尿管积水等)影响,使示踪剂堆积,有假阳性结果;也可因美克尔憩室表面无或仅有少量的异位胃黏膜,或因局部出血冲淡示踪剂,黏膜缺血、坏死、纤维化等影响导致假阴性。Swaniker 等提出^{99m}Tc 在诊断小儿小肠出血时,若其血红蛋白低于 110g/L 则阳性率为 60%,而假阴性有 26%。另外^{99m}TcO₄ 剂量的大小,患儿催眠时使用水合氯醛、小儿尿液和粪便的污染等因素均能影响对扫描结果的判断。出血期^{99m}Tc-红细胞显像可发现 0.05~0.10 mL/min 的消化道出血,但核素浓集区可能是积血部位,而不一定是真正的出血部位,其定位诊断价值明显受到影响^[7]。本组 46 例^{99m}TcO₄-显像中 32 例呈阳性,联合^{99m}Tc-RBC 显像后检出率增高至 80.4%(37/46),与文献报道相符。虽然手术中发现的另 5 例美克尔憩室和 2 例小肠重复畸形术前^{99m}TcO₄-显像结果为阴性,但显像阳性的 37 例中 35 例腹腔镜探查有阳性发现,说明放射性核素^{99m}Tc 扫描对小儿小肠出血仍然具有较高的定位、定性诊断价值。

3.3 腹腔镜手术探查的价值和适应证 小儿腹腔镜术操作简单、切口小、创伤轻、视野清楚,能直视下观察腹腔内肠管的病变,尤其是病变表现在肠腔外的病症,如美克尔憩室、肠重复畸形等,在腹腔镜下较容易被发现。腹腔镜手术探查不但可以直接明确出血的部位、类型,判断出血的原因,诊断的同时还能进行治疗。在腹腔镜直视下辅助小切口将病变肠管提出腹腔切除吻合,操作方便,不需吻合器,手术时间短,不污染腹腔,能避免对肠管以外的其他脏器的触摸刺激,有助于肠功能恢复,减少术后肠粘连的机会。Attwood 等介绍应用腹腔镜技术切除美克尔憩室后,腹腔镜探查在小儿小肠出血的诊治中应用逐渐广泛^[8-9]。但此技术毕竟具有创伤性,对其适应证尚缺乏统一的标准和认识,医生和患儿家长对其探查从而确立诊断仍然有很大顾虑,往往在排除上消化道和结、直肠出血后,先进行放射性核素^{99m}Tc 扫描,甚至肠系膜上动脉血管造影 DSA 检查,定位和定性诊断仍困难时再行腹腔镜手术探查甚至开腹探查。本组资料也显示放射性核素^{99m}Tc 扫描结果阳性者腹腔镜探查阳性率达 94.9%,明显高于扫描结果阴性者;2 次或 2 次以上住院者腹腔镜探查阳性率(93.1%)较初次住院者阳性率

(82.3%)高。但本组 46 例经腹腔镜探查均明确了定位诊断,探查未发现原发病灶的 5 例虽然未确立出血原因但至少排除了常见原因,为以后的诊治提供了帮助。放射性核素^{99m}Tc 扫描阴性的 9 例中仍然有 6 例腹腔镜探查发现了病灶。如果 2 次或 2 次以上住院的 29 例患儿首次住院即行腹腔镜探查,那首次住院的腹腔镜探查阳性率应接近 90%,与 2 次或 2 次以上住院再行腹腔镜探查比较,差异无统计学意义。因此,对首次大量便血的患儿,在排除了上消化道和结、直肠疾病所致的出血后,即使放射性核素^{99m}Tc 扫描阴性,也应行腹腔镜手术探查。在小儿腹腔镜技术非常熟练的条件下,小儿小肠出血的诊断和治疗可首选腹腔镜探查。章希圣等^[15]报道 25 例中 4 例腹腔镜下未发现病灶,其中 1 例改为开腹探查也未能发现病灶。本组 3 例空肠远端肠腔内积血,经反复检查 3~4 遍未见明显病灶,早期的 2 例改为开腹探查仍未发现病灶。作者认为对小肠出血的患儿,腹腔镜探查可以替代开腹探查。术中清楚显示肠管的两个侧面和系膜缘,对可疑病变部位,特别是息肉等肠腔内病变,需用操作钳仔细触摸,感觉其硬度、弹性和活动度,并借助腹腔镜的灯光行肠壁透光观察。如此反复检查全程小肠 3~4 遍仍未发现病灶者,再改为开腹探查其意义不大。

参考文献:

- [1] 李晓光,顾芳,吕愈敏. 74 例小肠出血患者的病因分析及诊断方法评价[J]. 临床内科杂志,2004,21(12):684.
- [2] 周孝增. 小肠出血的诊断技术[J]. 浙江医学,2000,22(2):84.
- [3] 柳娟,廖山婴,刘思纯,等. 小肠出血病因分析及诊断方法评价(附 40 例报告)[J]. 新医学,2004,35(11):244.
- [4] 肖雅玲,周小渔,刘朝阳,等. 腹腔镜诊治小儿肠出血的临床价值[J]. 腹腔镜外科杂志,2004,9(4):208.
- [5] 周丁华,卫冰,李宁,等. 腹腔镜辅助内镜检查对小肠出血性疾病的诊断价值[J]. 中华消化内镜杂志,2003,20(3):168.
- [6] Howarth DM. The role of nuclear medicine in the detection of acute gastrointestinal bleeding [J]. Semin Nucl Med,2006,36:133.
- [7] 金兴硕,柳宏,连树华. 腹腔镜辅助下治疗小儿小肠出血 13 例[J]. 中国微创外科杂志,2005,5(8):653.
- [8] 谭毅,吴天福,熊耕,等. 腹腔镜在儿童小肠出血中的应用[J]. 中国小儿急救医学,2009,16(5):427.
- [9] 章希圣,熊启星,冯志刚,等. 小儿腹腔镜术诊断小肠出血 25 例[J]. 浙江预防医学,2004,16(8):51.

(收稿日期:2009-11-30 修回日期:2010-03-05)

(上接第 1560 页)

- [4] Toita T, Nakamura K, Uno T, et al. Radiotherapy for uterine cervical cancer; results of the 1995-1997 patterns of care process survey in Japan[J]. Jpn J Clin Oncol, 2005, 35(3):139.
- [5] 陈慧君,吴绪峰,梁川,等. 新辅助化疗在局部晚期宫颈癌

中的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床,2007,34(4):226.

- [6] Yanakawa Y, Fujimura M, Hidaka T, et al. Neoadjuvant intraarterial infusion chemotherapy in patients with stage Ib2 cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2000, 77(2):264.

(收稿日期:2009-09-13 修回日期:2010-01-13)