

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.12.020

新辅助化学治疗联合宫颈癌根治术治疗宫颈癌 49 例观察

周 春, 魏冬林, 陈凤霞

(华中科技大学协和江南医院妇产科, 湖北 武汉 430000)

摘要:目的 观察新辅助化学治疗联合宫颈癌根治术治疗宫颈癌的临床疗效。方法 选取医院收治的宫颈癌患者 98 例, 随机分为对照组和观察组, 各 49 例。对照组患者采用单纯宫颈癌根治术治疗, 观察组患者在此基础上联合新辅助化学治疗。结果 观察组患者手术时间、术中出血量及术后并发症发生率明显少于对照组患者 ($P < 0.05$); 治疗后, 观察组患者 CD_3^+ , CD_4^+ , CD_4^+/CD_8^+ 水平明显高于对照组患者 ($P < 0.05$), CD_8^+ 水平、盆腔淋巴结转移率和脉管癌栓率明显低于对照组 ($P < 0.05$); 两组患者宫颈深肌层浸润率、阴道切缘转移率及药品不良反应率无明显差异 ($P > 0.05$); Kaplan-Meier 生存率分析显示, 观察组患者生存期明显长于对照组 ($P < 0.05$)。结论 新辅助化学治疗联合宫颈癌根治术治疗宫颈癌可提升手术效果, 且可提高患者免疫功能, 改善其术后生存情况, 值得临床推广。

关键词:新辅助化学治疗; 宫颈癌根治术; 宫颈癌; 临床疗效

中图分类号: R969.4; R979.1

文献标识码: A

文章编号: 1006-4931(2018)12-0064-04

Clinical Observation on Neoadjuvant Chemotherapy Combined with Radical Hysterectomy in the Treatment of Cervical Cancer in 49 Cases

Zhou Chun, Wei Donglin, Chen Fengxia

(Department of Gynecology and Obstetrics, Xiehe Jiangnan Hospital of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei, China 430000)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of neoadjuvant chemotherapy combined with radical hysterectomy in the treatment of cervical cancer. **Methods** Totally 98 patients with cervical cancer admitted to our hospital were randomly divided into the control group and the observation group, 49 cases in each group. The control group was treated with radical hysterectomy, on this basis, the observation group was treated with neoadjuvant chemotherapy. **Results** The operation time, intraoperative blood loss and postoperative complications in the observation group were significantly less than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CD_3^+ , CD_4^+ and CD_4^+/CD_8^+ in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), while the level of CD_8^+ , the rate of pelvic lymph node metastasis and the rate of tumor thrombus in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the rates of cervical deep myometrial invasion, vaginal margin metastasis and adverse drug reaction between the two groups ($P > 0.05$). Kaplan-Meier survival analysis result showed that the survival time of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Neoadjuvant chemotherapy combined with radical hysterectomy in the treatment of cervical cancer can improve the operation effect and the immune function of patients, it also can improve the survival of patients after operation. It is worthy of clinical promotion.

Key words: neoadjuvant chemotherapy; radical hysterectomy; cervical cancer; clinical effect

宫颈癌是妇科临床常见的恶性肿瘤, 在女性肿瘤中发病率仅次于乳腺癌, 给患者健康带来严重危害, 死亡率较高^[1]。全球每年约 48 万女性被确诊为宫颈癌, 每年约有 25 万患者死亡, 随着社会发展及人们生活水平的提高, 宫颈癌的发病趋向年轻化^[2]。宫颈癌根治术是治疗宫颈癌的主要有效方式之一^[3]。新辅助化学治疗 (neoadjuvant chemotherapy, NACT) 是在癌症实施手术或放射治疗前使用的化学治疗方法, 其对缩小肿瘤及避免肿瘤转移有积极作用, 并可提高患者免疫能力, 改善其全身状况, 从而延长患者生存期。对宫颈癌患者实施 NACT 后, 可提高手术切除率, 患者生存率及无瘤生存率均有提高, 为宫颈癌治疗坚定了信心^[4]。本研究中采用 NACT 联合宫颈癌根治术治疗宫颈癌, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准: 符合宫颈癌诊断标准^[5], 并经影像学及病理学检查确诊; 均行宫颈癌根治术; 签署知情同意书; 本研究报医院医学伦理委员会审批并通过。

排除标准: 严重精神疾病; 感染性及自身免疫系统疾病; 哺乳期及妊娠期。

病例选择与分组: 选取 2012 年 7 月至 2014 年 9 月我院收治的宫颈癌患者 98 例, 利用随机号码表抽取样本的方法分为对照组和观察组, 各 49 例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。详见表 1。

1.2 方法

观察组患者给予 NACT 联合宫颈癌根治术: 术前给

第一作者: 周春 (1978-), 女, 大学本科, 主治医师, 主要从事常见妇科疾病的诊断工作, (电话) 027-87959140。

表1 两组患者一般资料比较($n=49$)

组别	年龄(岁)		BMI($\bar{X} \pm s, \text{kg/m}^2$)	FIGO分期[例(%)]			病理类型[例(%)]	
	范围	$\bar{X} \pm s$		I _{b2}	II _a	II _b	鳞癌	腺癌
观察组	25~68	51.46 ± 5.42	22.03 ± 1.45	20(40.82)	16(32.65)	13(26.53)	41(83.67)	8(16.33)
对照组	25~65	51.85 ± 5.63	22.16 ± 1.38	21(40.82)	18(36.73)	10(20.41)	43(87.76)	6(13.24)
t/χ^2 值		0.349	0.455		0.533		0.083	
P 值		0.728	0.650		0.766		0.773	

注: BMI为体质质量指数, FIGO为国际妇产科联盟。

予TP方案(力扑素+卡铂),即静脉滴注注射用紫杉醇脂质体(商品名力扑素,南京绿叶思科药业有限公司,国药准字H20030357,规格为每瓶30 mg) 135 mg/m²,静脉滴注卡铂注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字H20020180,规格为每支10 mL:100 mg),按血药浓度-时间曲线下面积(area under the curve, AUC)和肌酐清除率来计算卡铂剂量;给药前30 min,给予患者静脉注射地塞米松磷酸钠注射液(天津金耀集团湖北天药业股份有限公司,国药准字H42020019,规格为每支1 mL:5 mg) 10 mg,肌肉注射盐酸苯海拉明注射液(天津金耀药业有限公司,国药准字H12020617,规格为1 mL:20 mg) 20 mg,静脉加壶西咪替丁注射液(广东南国药业有限公司,国药准字H44024630,规格为每支2 mL:0.2 g) 40 mg;化疗期间密切观察患者生命体征;间隔3周后进行第2次化疗,共进行2~3个疗程,通常2个疗程后评估病情,具备手术条件者则行腹腔镜下宫颈癌根治术,术前患者禁食并清洁灌肠,取膀胱截石位,行全身麻醉气管插管后,给予广泛性全子宫切除术+盆腔淋巴结清扫术。对照组患者与观察组患者同期同法行宫颈癌根治术。术后随访B超、CT及MRI、阴道残端细胞学检查、肿瘤标志物等项目,随访5年,观察患者生存情况。

1.3 观察指标

手术效果:手术时间、术中出血量及术后并发症发生情况,并对术后病理情况进行检查,观察盆腔淋巴结转移率、脉管癌栓率、宫颈深肌层浸润率及阴道切缘的转移率。

免疫功能:术后24 h,采集患者静脉血5 mL,行血清分离提取血清,采用流式细胞仪(美国BD公司)检测T淋巴细胞亚群CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁺, CD₄⁺/CD₈⁺水平。

药品不良反应:统计患者恶心、呕吐、血小板减少、肝功能损伤、白细胞减少的发生率。

术后生存情况:随访5年,统计患者生存期及5年生存率,生存期从术后第1天起截至患者死亡;随访未发生死亡则按5年生存计算。

1.4 统计学处理

使用SPSS 19.0统计学软件处理。计量资料以均数±标准差($\bar{X} \pm s$)表示,行 t 检验;计数资料以率表示,

行 χ^2 检验;生存分析用Kaplan-Meier法分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。用Kaplan-Meier法对两组患者进行生存率分析,观察组患者生存期明显长于对照组($\chi^2=4.769$, $P=0.037$),见图1。

表2 两组患者手术及术后情况比较($n=49$)

组别	手术时间 ($\bar{X} \pm s, \text{min}$)	术中出血量 ($\bar{X} \pm s, \text{mL}$)	术后并发症 [例(%)]
观察组	169.83 ± 16.62	371.97 ± 32.63	2(4.08)
对照组	193.14 ± 19.57	498.57 ± 38.38	10(20.41)
t/χ^2 值	6.355	17.592	4.653
P 值	<0.001	<0.001	0.031

表3 两组患者T淋巴细胞亚群水平比较($\bar{X} \pm s, n=49$)

组别	CD ₃ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ (%)	CD ₈ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺
观察组	70.53 ± 5.76	40.83 ± 5.46	24.38 ± 3.65	1.68 ± 0.47
对照组	64.48 ± 5.38	37.47 ± 5.78	26.35 ± 3.73	1.43 ± 0.38
t 值	5.373	2.958	2.642	2.895
P 值	<0.001	0.004	0.010	0.005

表4 两组患者术后病理情况比较[例(%), $n=49$]

组别	盆腔淋巴结转移	脉管癌栓	深肌层浸润	阴道切缘转移
观察组	4(8.16)	3(6.12)	9(18.37)	3(6.12)
对照组	13(26.53)	12(24.49)	11(22.45)	5(10.20)
χ^2 值	4.555	5.038	0.063	0.136
P 值	0.033	0.025	0.802	0.712

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n=49$]

组别	恶心呕吐	血小板减少	白细胞减少	肝功能损伤
观察组	4(8.16)	3(6.12)	2(4.08)	3(6.12)
对照组	6(12.24)	5(10.20)	4(8.16)	1(2.04)
χ^2 值	0.111	0.136	0.178	0.261
P 值	0.739	0.712	0.674	0.609

3 讨论

宫颈癌可分为鳞癌和腺癌,前者最常见,可占宫颈癌的3/4左右;后者恶性度高,患者易出现转移,预后极差,死亡率较高,5年死亡率可达30%^[6]。宫颈癌的发病因素较多,包括性行为、病毒感染、分娩次数、生物学

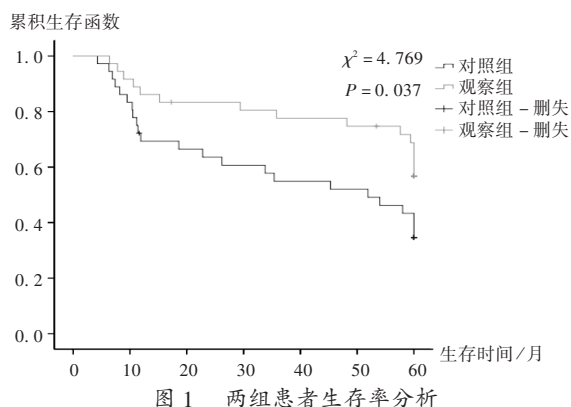


图1 两组患者生存率分析

因素等,早期患者临床症状不明显,易漏诊或误诊^[7]。随着疾病发展可表现为阴道排液、阴道出血、贫血及恶病质等衰竭症状,临床一旦确诊常已处于中晚期,错过手术的最佳时机,因此,如何给宫颈癌患者创造手术机会并提高疗效已成为临床研究的热点^[8]。

NACT最早用于治疗乳腺癌,后逐渐发展成为治疗头颈部肿瘤及胃肠道肿瘤的重要方式^[9]。20世纪90年代起被应用于宫颈癌的治疗,在宫颈癌术前治疗中起着积极的作用。卡铂易于溶解,不需水化、利尿化及利尿,且毒副反应相对较小,可有效抑制肿瘤的生长^[10]。力扑素主要成分为天然抗癌药物紫杉醇,具有良好的抗肿瘤作用,尤其对乳腺癌、卵巢癌及子宫癌有特效^[11]。本研究结果显示,观察组患者手术时间明显短于对照组,术中出血量明显少于对照组,术后并发症发生率明显低于对照组($P < 0.05$)。这是因为通过TP方案治疗,顺铂可对DNA的嘌呤基与嘧啶碱基发挥作用,有效抑制DNA的复制,其联合紫杉醇可有效干扰肿瘤细胞的分裂增殖,阻滞肿瘤细胞生长,从而缩小肿瘤体积,为患者创造手术机会,并可提高手术切除率,降低肿瘤细胞活力并减少其在术中的播散,将术后并发症发生风险降到最低。

T淋巴细胞亚群水平与肿瘤的发生、发展及转移有着密切关系,患者常出现免疫失衡和免疫功能紊乱^[12]。CD₃⁺代表全部T淋巴细胞,CD₄⁺作为诱导性T细胞亚群,对机体免疫起正调节作用^[13]。CD₈⁺作为抑制性T细胞亚群,当其被激活时,具有杀伤及破坏细胞的作用,对CD₄⁺具有抑制作用,从而使免疫功能发生紊乱^[14]。机体免疫状态及反应情况可通过CD₄⁺/CD₈⁺体现。本研究结果显示,观察组患者CD₃⁺,CD₄⁺,CD₄⁺/CD₈⁺水平高于对照组,CD₈⁺水平低于对照组($P < 0.05$)。这是因为通过术前NACT可有效减少肿瘤负荷,在阻止肿瘤细胞的增殖,激发肿瘤细胞凋亡的同时,可调节机体免疫平衡状态,使遭到破坏的平衡状态得到有效改善,在抑制CD₈⁺T细胞的增殖的同时促进CD₃⁺及CD₄⁺分泌,从而使CD₄⁺/CD₈⁺水平升高,改善患者的全身状态。

本研究术后病理情况显示,观察组患者盆腔淋巴结

转移率与脉管癌栓率明显低于对照组($P < 0.05$),两组宫颈深肌层浸润率与阴道切缘的转移率无明显差异($P > 0.05$),观察组的生存期明显长于对照组($P < 0.05$),这是因为NACT可有效降低肿瘤细胞的活力,可减少术中其传播程度,并可有效消除微转移病灶,从而降低术后淋巴结转移的发生率。盆腔淋巴结转移是宫颈癌预后的高危因素,若患者术后存在盆腔淋巴结转移,其5年生存率会降低至50%左右,因此,降低术后患者盆腔淋巴结转移率可延长患者的生存期。另外,NACT可增强肿瘤细胞对术后放疗的敏感性,并可避免放射治疗对阴道和卵巢的损伤,因此,可提高部分术后放射治疗患者的疗效,从而提高其无瘤生存率。

综上所述,NACT联合宫颈癌根治术治疗宫颈癌可增强手术效果,改善免疫平衡状态,并有效抑制淋巴结的转移,改善患者术后生存情况,延长其生存期。但本研究受样本量限制,统计数据偏倚在所难免,尚需扩大样本量进一步研究。

参考文献:

- [1] Qureshi R, Arora H, Rizvi MA. EMT in cervical cancer: Its role in tumour progression and response to therapy[J]. Cancer Letters, 2015, 356(2): 321 - 331.
- [2] Hawkes AP, Kronenberger CB, Mackenzie TD, et al. Cervical cancer screening: American College of Preventive Medicine practice policy statement[J]. American Journal of Preventive Medicine, 2016, 12(5): 342 - 344.
- [3] Takeda N, Sakuragi N, Takeda M, et al. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy[J]. Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica, 2015, 81(12): 1144 - 1151.
- [4] Buda A, Lissoni AA, Floriani I, et al. Long - Term Clinical Benefits of Neoadjuvant Chemotherapy in Women With Locally Advanced Cervical Cancer: Validity of Pathological Response as Surrogate Endpoint of Survival[J]. International Journal of Gynecological Cancer Official Journal of the International Gynecological Cancer Society, 2015, 25(8): 1468.
- [5] Yu JQ, Zhou Q, Zhu H, et al. Overexpression of Astrocyte Elevated Gene - 1 (AEG - 1) in Cervical Cancer and its Correlation with Angiogenesis[J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention Apjcp, 2015, 16(6): 2277 - 2281.
- [6] Huh WK, Ault KA, Chelmon D, et al. Use of Primary High - risk Human Papillomavirus Testing for Cervical Cancer Screening: Interim Clinical Guidance[J]. Gynecologic Oncology, 2015, 136(2): 178 - 182.
- [7] Kim HJ, Lee DW, Yim GW, et al. Long non - coding RNA HO - TAIR is associated with human cervical cancer progression[J]. Gynecologic Oncology, 2015, 46(2): 521 - 530.
- [8] Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, et al. Primary cervical cancer