

术前辅助治疗联合腹腔镜手术治疗 I B2、II A2 期宫颈癌近期疗效分析

朱鹏峰, 许培箴*, 王秋伟

(南京医科大学附属常州妇幼保健院妇科, 江苏 常州 213003)

[摘要] 目的:探讨 I B2、II A2 期宫颈癌术前辅助治疗联合腹腔镜手术近期临床疗效。方法:2009 年 1 月~2013 年 12 月治疗的 45 例 I B2、II A2 期宫颈癌患者,随机分为术前辅助治疗组(观察组)和直接手术组(对照组)。观察组术前采用导入静脉化疗 1 疗程,用药后第 3 天行腔内后装放疗,放疗后 1 周根据 WHO 制定的近期疗效评价标准,采用妇检、B 超或 CT 对肿瘤病灶评估,决定是否行第 2 次腔内后装放疗或化疗,术前辅助治疗结束后 2 周手术。两组手术方式均采用腹腔镜宫颈癌根治术。统计两组患者的临床资料,比较两组的手术时间、术中出血量、手术标本宫颈阴道旁组织切缘距肿瘤病灶的宽度、术后病理资料。结果:观察组肿瘤病灶完全消失 3 例,部分缓解 16 例,总临床有效率 86.36%。观察组的手术时间、手术标本宫颈阴道旁组织切缘距肿瘤病灶的宽度优于对照组($P < 0.05$),术中出血量两组无明显差异($P > 0.05$)。术后肛门排气时间、拔尿管时间两组无统计学意义($P > 0.05$)。观察组盆腔淋巴结转移率 18.18%,脉管癌栓阳性率 22.73%,对照组盆腔淋巴结转移率 47.82%,脉管癌栓阳性率 52.17%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:I B2、II A2 期宫颈癌患者术前辅助治疗可有效缩小病灶,改善宫旁条件,有利于宫颈旁及阴道旁组织的广泛切除,降低术后病理情况,联合腹腔镜手术安全可行,并具有一定的优越性。

[关键词] 宫颈癌;术前辅助治疗;腹腔镜手术**[中图分类号]** R737.33**[文献标志码]** B**[文章编号]** 1007-4368(2014)12-1748-03

doi:10.7655/NYDXBNS20141238

近年来,宫颈癌的发病率持续上升,且有年轻化趋势^[1]。手术是早期宫颈癌主要治疗手段,局部晚期宫颈癌手术有一定难度,较难确保宫颈旁及阴道旁组织的广泛切除,而根治性放疗使年轻患者丧失卵巢功能。上世纪 90 年代起新辅助化疗运用于宫颈癌的患者,根据患者的实际情况,制定个体化治疗方案,取得了明显的临床疗效^[2]。本文研究了术前辅助治疗联合腹腔镜手术治疗 I B2、II A2 期宫颈癌的临床疗效,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象

按 FIGO2009 年临床分期标准,选取 2009 年 1 月~2013 年 12 月在本院诊断为 I B2、II A2 期宫颈癌患者,随机分成观察组 22 例,对照组 23 例。两组病例的年龄、病理分型、临床分期情况,无显著性差异($P > 0.05$,表 1)。

1.2 方法

观察组术前先导入静脉化疗,化疗方案采用静

表 1 两组患者的基本资料

| 组织 | 例数 | 年龄(岁) | 病理分型 | | 临床分期 | |
|-----|----|--------------|--------------------|----|--------------------|-------|
| | | | 鳞癌 | 腺癌 | I B2 | II A2 |
| 观察组 | 22 | 46.27 ± 8.45 | 21 | 1 | 17 | 5 |
| 对照组 | 23 | 48.91 ± 8.31 | 20 | 3 | 19 | 4 |
| P 值 | | 0.297 | 0.633 [△] | | 0.941 [*] | |

*:采用 Monte Carlo 确切概率法;△:采用连续性校正卡方检验。

脉滴注紫杉醇 135 mg/m² d1+奈达铂 80 mg/m² d1,用药后第 3 天行腔内后装放疗,采用 192Ir 高剂量率腔内后装治疗机,每周 1 次,每次剂量 8 Gy,治疗期间每周进行临床评估,如未达到预期目标,化疗后 3 周再次行静脉化疗 1 疗程,辅助治疗结束后 2 周行手术治疗。观察组共 22 例患者,其中行 1 个疗程化疗加 1 次局部放疗 9 例,1 个疗程化疗加 2 次局部放疗 9 例,2 个疗程化疗加 2 次局部放疗 4 例。对照组直接行手术治疗。手术方式均为腹腔镜广泛子宫切除+盆腔淋巴结清扫术,45 岁以下患者保留卵巢,手术均为同一手术者实施。

观察组在术前辅助治疗后每周分别经 2 位副主任医师或以上职称者进行妇科检查,进行临床评估肿瘤缩小情况及宫颈形态,并行相关影像学检查(B 超或 CT),测量了解病灶的大小。参照 WHO 对实体瘤近期疗效评价标准将疗效分为:完全缓解(CR):妇科检查提示宫颈外观正常,肿瘤病灶完全

[基金项目] 南京医科大学科技发展基金项目(2014NJ-MU021)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:xpz850916@163.com

消退,宫旁组织弹性良好,盆腔超声检查宫颈肿块消失;部分缓解(PR):肿瘤病灶较治疗前缩小 50%以上;稳定(SD):肿瘤病灶较治疗前未缩小或缩小低于 50%;进展(PD):肿瘤病灶较治疗前增大或发生远处转移^[3]。近期有效率(%)=(CR+PR)/总例数×100%。放疗不良反应主要有放射性直肠炎、放射性膀胱炎;化疗不良反应主要有胃肠道反应及骨髓抑制,按照 WHO 抗癌药物不良反应分级,分为 I~IV 度^[4]。

临床观察指标:①术中情况:手术时间、术中出血量、术后测量手术标本宫颈阴道旁组织切缘距肿瘤病灶的宽度;②术后情况:肛门排气时间、拔除尿管时间;③术后病理情况:淋巴结转移、脉管受侵、宫颈间质浸润深度等情况。

1.3 统计学方法

采用 SPSS20.0 统计软件进行分析,计量资料比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组术前辅助治疗后不同期别的临床效果

总临床有效率 86.36%(19/22),其中完全缓解率 13.64%(3/22),部分缓解率 72.72%(16/22,表 2)。

表 2 观察组术前辅助治疗的临床效果 (n)

| 组别 | 例数 | CR | PR | SD | PD | 有效率(%) |
|-------|----|----|----|----|----|--------|
| I B2 | 17 | 3 | 12 | 2 | 0 | 88.24 |
| II A2 | 5 | 0 | 4 | 1 | 0 | 80.00 |
| 总计 | 22 | 3 | 16 | 3 | 0 | 86.36 |

2.2 术前辅助治疗的不良反应

放疗的不良反应:放射性直肠炎 0 例,放射性膀胱炎 3 例,占 13.64%。化疗的不良反应:骨髓抑制 10 例,发生率 45.45%,其中 I 度 2 例,II 度 4 例,III 度 4 例,胃肠道反应 20 例,发生率 90.9%,其中 I 度 4 例,II 度 14 例,III 度 2 例,均经对症处理后可缓解或消失,不影响治疗进程。

2.3 腹腔镜手术情况的比较

两组患者在术中出血量、肛门排气时间、拔尿管时间均无明显差异 ($P > 0.05$)。而在手术时间、手术标本宫颈阴道旁组织切缘距肿瘤病灶的宽度有统计学意义 ($P < 0.05$,表 3)。

2.4 两组患者的术后病理情况

表 3 两组术中、术后情况的比较

| 组别 | 手术时间(h) | 术中出血量(ml) | 宫颈阴道旁组织切缘距肿瘤病灶的宽度(cm) | 肛门排气时间(h) | 拔除尿管时间(d) |
|------------|-------------|----------------|-----------------------|---------------|--------------|
| 观察组 | 3.69 ± 0.64 | 162.27 ± 86.07 | 3.07 ± 0.29 | 36.95 ± 11.23 | 13.27 ± 1.20 |
| 对照组 | 4.06 ± 0.52 | 158.69 ± 86.14 | 2.87 ± 0.30 | 34.69 ± 4.51 | 12.91 ± 0.90 |
| <i>P</i> 值 | 0.042 | 0.890 | 0.037 | 0.387 | 0.261 |

观察组在淋巴结转移、脉管受侵、宫颈间质浸润深度等病理方面明显优于对照组 ($P < 0.05$)。有 3 例病灶完全缓解,未见肿瘤细胞(表 4)。

表 4 两组术后病理的比较 (n)

| 组别 | 例数 | 淋巴结转移 | | 脉管癌栓 | | 宫颈间质浸润深度 | |
|------------|----|-------|-----|-------|----|----------|------|
| | | 转移 | 未转移 | 阳性 | 阴性 | <1/2 | ≥1/2 |
| 观察组 | 22 | 4 | 18 | 5 | 17 | 9 | 10 |
| 对照组 | 23 | 11 | 12 | 12 | 11 | 3 | 20 |
| <i>P</i> 值 | | 0.035 | | 0.042 | | 0.014 | |

3 讨论

宫颈癌是我国常见的妇科恶性肿瘤之一,为了提高局部晚期宫颈癌的治疗疗效,减少治疗中的不良反应,提高治疗后患者的生活质量,临床工作中采用手术、放疗、化疗等多种方式来治疗,个体化治疗成为研究的热点。

术前局部放疗常因部分患者肿瘤体积大,含较多乏氧细胞,导致放疗不敏感,而新辅助化疗增加了放疗的敏感性^[5]。术前同步放化疗对抑制、消灭

肿瘤细胞起到协同作用,其作用机制在于化疗使放射损伤细胞的修复得到抑制,肿瘤细胞的增生能力降低,肿瘤体积缩小,乏氧状况改善,同时使肿瘤细胞同步化,更多的 G_0 期细胞进入细胞周期,肿瘤对放疗的敏感性增加;化疗药物自身的细胞毒性及抑制肿瘤细胞亚致死性损伤修复均可加快肿瘤细胞的凋亡^[6]。术前辅助治疗增加手术机会的同时有利于手术的彻底性,优化治疗效果。

本研究术前辅助治疗缩小肿瘤病灶,观察组临床总有效率 86.36%,其中病灶完全缓解 3 例,宫颈、阴道穹窿恢复正常形态,术后病理无癌组织;有 3 例无变化的患者,1 例为宫颈腺癌,2 例为鳞癌。本研究观察组化疗用药采用奈达铂为主,临床有效率略高于文献报道的以顺铂为主的同步放化疗^[7]。术前辅助治疗后宫颈阴道旁组织质地变软,条件改善,手术时易于分离膀胱宫颈韧带前后叶,易于打开输尿管隧道,不增加出血量,缩短手术时间,宫颈旁、阴道旁组织切除的范围增加。观察组在手术时间、术中宫颈阴道旁组织切除的宽度与对照组相比

有统计学意义($P < 0.05$),术中出血不增加,与文献报道相符^[8]。术前局部腔内放疗并不增加手术难度,联合腹腔镜手术是安全的。

本研究观察组通过术前辅助治疗改善了术后病理情况,淋巴结转移率 18.18%、脉管癌栓阳性率 22.73%、宫颈间质深基层受侵率 59.09%,显著低于对照组($P < 0.05$),与文献报道相符^[9]。淋巴结及脉管转移是影响局部中晚期宫颈癌预后的独立危险因素,通过术前放化疗消灭微小转移病灶,降低了淋巴结转移及消灭脉管癌栓,但能否降低术后辅助治疗的运用及提高远期生存率,仍需通过循证医学进一步验证。

术前辅助治疗的不良反应主要表现为胃肠道反应、血液学毒性及放射性膀胱炎。有研究显示奈达铂不良反应更少,胃肠道反应较轻,患者的耐受性较好^[10],在本研究中,观察组的胃肠道反应发生率 90.9%,多为 I ~ II 度胃肠道反应,骨髓抑制发生率 45.45%,得益于化疗用药期间预防性运用重组人粒细胞刺激因子预防白细胞的降低,盐酸昂丹司琼止吐,并予免疫支持治疗,减少了患者的不良反应。同时放射性膀胱炎发生率 13.64%,无放射性直肠炎,因为本研究术前放疗采用局部腔内放疗,控制放射剂量,对周边组织影响较小,不影响患者的手术时机,不增加手术难度。因此,采取积极正确的对症治疗,可改善或消除放化疗产生的不良反应,减少患者身心痛苦^[11]。

本研究显示,术前辅助治疗可以为局部晚期宫颈癌创造较好的手术条件,联合腹腔镜手术的近期临床疗效优于直接行腹腔镜手术,但本研究组样本量小,且随访时间尚短,尚需进一步扩大样本量观察远期疗效。

[参考文献]

- [1] Kato S, Ohno T, Thephamongkhon K, et al. Long-term follow-up results of a multi-institutional phase 2 study of concurrent chemoradiation therapy for locally advanced cervical cancer in east and southeast Asia[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 87(1):100-105
- [2] Li R, Lu ST, Si JG, et al. Prognostic value of responsiveness of neoadjuvant chemotherapy before surgery for patients with stage IB(2)/IIA(2)cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 128(3):524-529
- [3] Kang S, Nam BH, Park JY, et al. Risk assessment tool for distant recurrence after platinum-based concurrent chemoradiation in patients with locally advanced cervical cancer; a Korean gynecologic oncology group study [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(19):2369-2374
- [4] Lorusso D, Ramondino S, Mancini M, et al. Phase II trial on cisplatin-adriamycin-paclitaxel combination as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical adenocarcinoma[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2014, 24(4):729-734
- [5] Liang Y, Bydder M, Yashar CM, et al. Prospective study of functional bone marrow-sparing intensity modulated radiation therapy with concurrent chemotherapy for pelvic malignancies[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(2):406-414
- [6] Wei LC, Wang N, Shi M, et al. Clinical outcome observation of preoperative concurrent chemoradiotherapy/radiotherapy alone in 174 Chinese patients with local advanced cervical carcinoma [J]. *Onco Targets Ther*, 2013, 6(1):67-74
- [7] 刘继明. 奈达铂联合紫杉醇同步放化疗治疗宫颈癌的临床观察及安全性评估[J]. *医药论坛杂志*, 2013, 34(12):41-43
- [8] 钟亚娟, 张蔚, 易跃雄, 等. 同步放化疗与新辅助化疗术前用药在局部中晚期宫颈癌治疗中的临床疗效评价[J]. *实用妇产科杂志*, 2011, 27(8):623-626
- [9] 郑丽霞, 郑娟娟, 尚晓霞. 宫颈癌术前新辅助治疗联合腹腔镜下根治术的预后分析[J]. *实用癌症杂志*, 2013, 28(5):534-537
- [10] 高平, 关小倩, 高亚杰. 奈达铂同步放化疗与顺铂+5-氟尿嘧啶同步放化疗治疗中晚期宫颈癌的疗效和安全性比较[J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(22):3675-3677
- [11] Jakubowicz J, Blecharz P, Skotnicki P, et al. Toxicity of concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2014, 35(4):393-399

[收稿日期] 2014-05-13