

## 术前新辅助化疗在 I b2 ~ II b 期子宫颈腺癌中的应用效果观察

郭苏阳, 杨波, 李群

**[摘要]** **目的:**探讨新辅助化疗治疗 I b2 ~ II b 期子宫颈腺癌的近期疗效。**方法:**将 I b2 ~ II b 期子宫颈腺癌患者 44 例随机分为 2 组:对照组 20 例采用单纯手术治疗;研究组 24 例采用紫杉醇联合顺铂或奈达铂化疗 1 ~ 2 个疗程后行广泛性全子宫双附件切除 + 盆腔淋巴结清扫术。观察患者化疗前后的肿瘤变化情况 & 2 组患者的术后淋巴结转移、宫旁脉管癌栓、宫颈浸润、出血量、手术时间情况及不良反应。**结果:**新辅助化疗能够使肿瘤体积较化疗前缩小或消失,临床有效率高达 70.8%。研究组和对对照组患者的手术时间分别为  $(180 \pm 30)$  min 和  $(200 \pm 30)$  min,术中出血量分别为  $(400 \pm 50)$  ml 和  $(450 \pm 50)$  ml,研究组均少于对照组 ( $P < 0.05$  和  $P < 0.01$ )。研究组和对对照组宫颈深层间质浸润发生率分别为 37.5% 和 70.0%,脉管癌栓发生率分别为 25.0% 和 55.5%,淋巴结转移率分别为 12.5% 和 40.0%,研究组均低于对照组 ( $P < 0.05$ ),而 2 组阴道切缘率分别为 0.00% 和 15.0%,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论:**术前新辅助化疗可以提高手术治疗 I b2 ~ II b 期子宫颈腺癌的临床疗效。

**[关键词]** 子宫颈腺癌;新辅助化疗;临床疗效**[中国图书资料分类法分类号]** R 711.74 **[文献标志码]** A

## Effect of preoperative neoadjuvant chemotherapy on the patients with stage I b2 to II b cervical adenocarcinoma

GUO Su-yang, YANG Bo, LI Qun

(Department of Gynecology Oncology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the curative effects of neoadjuvant chemotherapy on stage I b2 to II b cervical adenocarcinoma. **Methods:** Forty-four patients with stage I b2 to II b cervical adenocarcinoma were randomly divided into the observation group (24 cases) and control group (20 cases). The control group were treated with radical surgery only, the observation group were treated with the whole uterus and double accessories resection combined with pelvic lymph node dissection after the chemotherapy of paclitaxel combined with cisplatin or nedaplatin for 1 to 2 courses. The tumor change in observation group was observed after chemotherapy. The lymphatic metastasis, intravascular cancer emboli, cervical infiltration, amount of bleeding, operation time and adverse reactions in two groups were compared. **Results:** The tumor shrank or disappeared after neoadjuvant chemotherapy, the clinical efficiency of which was 70.8%. The operation time of the observation group and control group were  $(180 \pm 30)$  min and  $(200 \pm 30)$  min, respectively, the amount of bleeding during operation of the observation group and control group were  $(400 \pm 50)$  ml and  $(450 \pm 50)$  ml, respectively. The operation time and amount of bleeding during operation in observation group were less than those in control group ( $P < 0.05$  and  $P < 0.01$ ). The occurrence rates of cervical deep stromal infiltration, intravascular cancer emboli and lymphatic metastasis in observation group and control group were 37.5% & 70.0%, 25.0% & 55.5% and 12.5% & 40.0%, respectively, these data in observation group were lower than those in control group ( $P < 0.05$ ). The resection rates of vaginal margin in observation group and control group were 0.0% and 15.0%, respectively, the difference of which was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). **Conclusions:** Neoadjuvant chemotherapy can improve the clinical effects of surgery on stage I b2 to II b cervical adenocarcinoma.

**[Key words]** cervical adenocarcinoma; neoadjuvant chemotherapy; clinical efficacy

子宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一,在女性生殖系肿瘤中居首位。病因学研究<sup>[1]</sup>表明,人乳头状瘤病毒感染与子宫颈癌的发病密切相关。子宫颈癌新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)是指在恶性肿瘤局部治疗前(手术或放疗前)给予

的全身化疗,也称为早期化疗、先期化疗,作为一种新的局部晚期子宫颈癌治疗方法,为根治性手术创造了条件。研究<sup>[3]</sup>认为 NACT 能有效地缩小肿瘤体积,为手术创造了条件;可以降低临床分期,提高手术的切除率,减少术中损伤及肿瘤细胞播散机会;改善预后,提高生存率。子宫颈腺癌的发病率较低,但近年来呈年轻化上升趋势,其预后较子宫颈鳞状细胞癌差,这可能与其对治疗的反应与鳞状细胞癌不同有关。本研究选择 I b2 ~ II b 期子宫颈腺癌患

者,进行紫杉醇联合顺铂或奈达铂(TP)方案术前NACT后行手术对比后观察其临床疗效,现作报道。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2009年9月至2013年3月我院诊治的I b<sub>2</sub>~II b期子宫颈腺癌患者44例。术前均经妇科检查及子宫颈活检确诊为腺癌,肿块直径 $\geq 4$  cm。随机分为2组:研究组24例,年龄30~64岁;宫颈肿瘤直径4.2~6.6 cm;国际妇产科联盟(FIGO)分期:I b<sub>2</sub>期7例,II a期9例,II b期8例;病理分级:高分化6例,中分化13例,低分化5例。对照组20例,年龄27~66岁;宫颈肿瘤直径4.3~6.2 cm;FIGO分期:I b<sub>2</sub>期9例,II a期6例,II b期5例;病理分级:高分化5例,中分化11例,低分化4例。2组患者年龄、肿瘤大小、FIGO分期、病理分级均具有可比性。

1.2 研究方法 研究组24例术前行TP方案NACT 1~2个疗程:采用紫杉醇135~175 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注3 h,随后给顺铂50 mg/m<sup>2</sup>,或奈达铂80~100 mg/m<sup>2</sup>,在使用紫杉醇滴注前12 h及6 h各用地塞米松20 mg,在给药前30 min 静脉滴注昂丹司琼8 mg、西米替丁400 mg,肌内注射异丙嗪25 mg,使用顺铂前1 d、当天及后1 d行静脉水化治疗。疗程间隔3周。所有患者化疗前后均进行血常规、肝肾功能等检查,密切监测患者化疗不良反应。化疗停止后2周行广泛性全子宫双侧附件切除加盆腔淋巴结清扫术。对照组20例患者则经术前检查和充分手术准备后直接手术,手术方式同研究组。2组患者若术后有脉管内癌栓、宫颈间质深层浸润、宫旁及阴道切缘阳性、盆腔淋巴结转移等不良预后因素者加用化疗或放疗。

1.3 观察指标 (1)手术时间及出血量:手术时间从切开皮肤起计算,至缝合完毕为止。负压吸引瓶中收集的血液量为出血量。(2)宫旁缓解:化疗后,宫旁增厚处无结节感且变软者为宫旁缓解。(3)疗效评价:患者接受治疗前均经过2位以上经验丰富的主治医师及以上职称者妇检,治疗前采用肉眼观察、阴道镜检查、B超测定综合判定局部肿瘤的体积,疗程结束后2周采用超声和术中病灶测量的方法计算肿瘤体积。近期疗效参照国际抗癌联盟疗效判定标准评价化疗疗效。分为完全缓解(CR):肿瘤可见病灶完全消失且无新病灶发生;部分缓解(PR):肿瘤病灶的最大垂直横径与最大直径乘积缩小 $>50\%$ 且无新病灶发生;稳定(SD):肿瘤病灶的

最垂直横径与最大直径乘积增大 $<25\%$ 或缩小 $<50\%$ ;进展(PD):肿瘤出现新病灶或体积增大 $>25\%$ 。CR+PR为有效,SD+PD为无效。(4)不良反应:采用抗癌药物毒性反应分度标准。观察患者化疗期间恶心、呕吐、腹泻等胃肠道反应情况,定期复查血常规、肝肾功能,评价化疗不良反应。

1.4 统计学方法 采用 $t$ 检验、 $\chi^2$ 检验、秩和检验和四格表确切概率法。

## 2 结果

2.1 研究组疗效评估 化疗结束后2周内观察肿瘤变化情况,研究组24例中CR 4例,PR 13例,SD或PD 7例,临床有效率70.8%,患者年龄、FIGO分期和组织学分级间化疗有效率差异均无统计学意义( $P>0.05$ )(见表1)。同期检查化疗后宫旁组织均有不同程度的间隙增宽、软化现象。

表1 研究组患者术前化疗近期疗效比较( $n$ )

临床特征	$n$	有效	无效	有效率/%	$H_c$	$P$
年龄/岁						
$\leq 45$	13	9	4	69.2	—	1.000 $\Delta$
$>45$	11	8	3	72.7		
FIGO分期						
I b期	7	5	2	5/7		
II a期	9	6	3	6/9	0.14	$>0.05$
II b期	8	6	2	6/8		
组织学分级						
高、中分化	15	10	5	66.7	—	0.669 $\Delta$
低分化	9	7	2	7/9		

$\Delta$ 示四格表确切概率法

2.2 不良反应 因患者均为子宫颈腺癌,手术均切除双侧附件,术后出现围绝经期症状研究组为5例,对照组4例,表现为心烦胸闷、潮热盗汗、激动易怒、阴道干燥等症状,予以心理疏导、镇静等治疗后症状均可耐受。2组患者化疗后皆出现程度不一的胃肠道反应,如恶心、呕吐、腹胀、轻度腹痛等,经对症治疗后明显好转。6例化疗期间有轻至中度发热,持续1~3 d后恢复正常。I度骨髓抑制11例、II度骨髓抑制4例。骨髓抑制多出现于化疗结束后7 d,10 d左右出现最低值,经粒细胞集落刺激因子治疗后恢复。未见化疗引起的肝肾功能异常者及其他不良反应。

2.3 手术时间及出血量 44例患者均顺利完成手术,研究组手术时间为(180 $\pm$ 30) min,术中出血量为(400 $\pm$ 50) ml,术中无输尿管、膀胱及肠管损伤;

对照组手术时间为  $(200 \pm 30)$  min, 术中出血量为  $(450 \pm 50)$  ml, 术中无输尿管、膀胱及肠管损伤。研究组手术时间短于对照组 ( $t = 2.20, P < 0.05$ ), 术中出血量亦明显少于对照组 ( $t = 3.30, P < 0.01$ )。研究组术后淋巴潴留囊肿 4 例, 尿潴留 3 例; 对照组术后淋巴潴留囊肿 6 例, 尿潴留 5 例, 均经再次留置导尿管锻炼膀胱功能及中药、针灸理疗等处理后治愈。

2.4 病理结果 研究组术后病检证实, 宫颈深肌层浸润率、宫旁浸润率和盆腔淋巴转移率均低于对照组 ( $P < 0.05$ ), 而 2 组阴道切缘率差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ) (见表 2)。

表 2 2 组术后病理检查结果比较 [ $n$ ; 百分率 (%) ]

分组	$n$	宫颈深肌层 浸润	宫旁 浸润	盆腔淋巴结 转移	阴道切缘见 癌细胞
研究组	24	9(37.5)	6(25.0)	3(12.5)	0(0.0)
对照组	20	14(70.0)	11(55.0)	8(40.0)	3(15.0)
合计	44	23(52.3)	17(38.0)	11(25.0)	3(6.8)
$\chi^2$	—	4.62	4.14	4.40	1.86
$P$	—	<0.05	<0.05	<0.05	>0.05

### 3 讨论

宫颈癌是指发生在子宫阴道部及宫颈管的恶性肿瘤<sup>[4]</sup>。大多数宫颈癌为鳞状细胞癌, 宫颈腺癌较少见, 约占 15% ~ 20%, 多发于宫颈管部, 主要组织学类型有黏液腺癌、鳞腺癌、微偏腺癌。其病理亚型可分为乳头状腺癌、子宫内膜样癌、透明细胞癌、肠型腺癌及浆液性乳头状腺癌。近年来, 宫颈腺癌的发病率呈逐渐上升趋势。有研究<sup>[5]</sup>对宫颈癌手术患者的发病率进行调查, 发现 20 世纪 70 年代宫颈腺癌发病率为 9%, 80 年代为 9.3%, 而 90 年代一跃上升至 19.1%。由于宫颈腺癌总体预后较鳞状细胞癌差, 所以如何积极治疗, 改善预后就成为宫颈癌治疗上的一个重要研究课题。宫颈腺癌的放疗治疗效果欠佳是由于宫颈腺癌细胞的细胞周期较长, 对放射线相对较敏感的  $G_2M$  期和晚  $G_1$  期细胞所占的比例不高, 所以对宫颈腺癌的化疗治疗较为关注。

NACT 是局部晚期宫颈癌 (LACC) 综合治疗中的一种最适宜的手段。LACC 是指一组具有不良高危预后因素的宫颈癌, 不良高危预后因素包括局部肿瘤巨大 (直径  $\geq 4$  cm), 宫颈鳞腺癌、黏液性腺癌和小细胞癌等不同类型的腺癌, 盆腹腔淋巴结转

移, 宫旁脉管浸润, 组织分化差, 手术切缘阳性等<sup>[6]</sup>。LACC 广义包括 I b2 ~ IV a 期宫颈癌。狭义指局部肿瘤直径  $\geq 4$  cm 的临床早期宫颈癌。有研究<sup>[7]</sup>报道局部肿瘤  $< 4$  cm 宫颈癌 5 年生存率为 80% ~ 90%, 而  $\geq 4$  cm 者降至 50% ~ 60%。Park 等<sup>[8]</sup>报道称肿瘤直径  $> 4$  cm 的 II a ~ II b 期宫颈癌的盆腔转移率高达 35% ~ 80%。同样当宫颈腺癌肿瘤直径  $\geq 4$  cm 时, 无论是单纯手术或放疗治疗效果欠佳, 容易发生淋巴转移或远处转移, 预后较差, 5 年生存率较低。以往 NACT 研究主要针对宫颈鳞状细胞癌, 在宫颈腺癌中的疗效, 因腺癌发病率较低, 例数较少而至今的报道较少。现将本研究结果与文献综述结合起来, 探讨 NACT 对局部晚期 (I b2 ~ II b 期) 宫颈腺癌的临床疗效。

LACC 应用 NACT 的临床价值在于: (1) 缩小肿瘤体积以利于手术切除, 增加手术切除率, 并减少术中术后的并发症; (2) 缓解宫旁受累情况, 降低肿瘤分期, 扩大手术适应证并防止术前远处转移; (3) 降低术中肿瘤细胞的活性, 减少手术中肿瘤细胞播散的机会, 并提高放疗的敏感性以利于术后放疗; (4) 消灭术后亚临床潜伏病灶的转移, 减少不良预后因素; (5) 降低复发风险等。特别适用于局部肿瘤较大的 I b2 及局部转移的中晚期患者<sup>[9]</sup>。Sultan 等<sup>[10]</sup>通过对宫颈癌患者行人乳头状瘤病毒检测并使用 NACT 的研究发现, 患者对化疗的敏感性是通过 p53-Bax 调节的通路, 诱导细胞发生凋亡而起作用; NACT 可促进宫颈癌患者  $CD4^+$  和  $CD8^+$  阳性的 T 细胞、自然杀伤细胞诱导产生干扰素  $\gamma$ , 通过免疫系统而起作用。放射的增敏作用是由于化疗药物能抑制乏氧细胞 DNA 修复酶, 从而抑制肿瘤细胞的损伤修复, 增强放射线对肿瘤内乏氧细胞的杀伤作用, 同时对有氧细胞的损伤很小。目前宫颈癌 NACT 药物有多种, 包括铂类、异环磷酰胺、紫杉醇及多西紫杉醇类、博来霉素、丝裂霉素、长春新碱、吉西他滨、依立替康等。铂类被认为是宫颈癌化疗中最有效的药物<sup>[11]</sup>, 临床上常见以顺铂为基础的联合化疗, 铂类对宫颈鳞状细胞癌和腺癌均有治疗效果。腺癌常联合环磷酰胺、阿霉素、丝裂霉素、紫杉醇、吉西他滨、依立替康等。近年来, 临床上在宫颈腺癌的化疗治疗上, 紫杉醇加铂类的化疗方案显示出明显的优越性。陈慧君等<sup>[12]</sup>对 I b ~ II b 期局部晚期宫颈癌患者行 NACT, 化疗的总有效率为 70%。年龄、临床分期对化疗疗效无明显影响, 肿瘤的病理分级对治疗效果有影响, 差异无统计学意义。腺癌的

化疗效果较鳞状细胞癌佳,但差异无统计学意义。另有国外研究<sup>[13]</sup>报道,采用紫杉醇加多柔比星加顺铂方案对局部晚期宫颈癌患者行 NACT,疗效较好,不良作用可以耐受。本研究采用紫杉醇联合顺铂或奈达铂(TP 方案)化疗,结果显示取得了明显的疗效,总有效率可达到 70.8%,患者化疗的总体不良反应较小,可以耐受。NACT 组手术时间和术中出血量与对照组相比,差异无统计学意义,说明化疗后手术并不增加术中出血量、手术时间及手术的难度。

另有研究<sup>[14]</sup>表明,NACT 能清除或降低宫旁淋巴管侵犯和淋巴结转移,减少远处转移及盆腔复发的发生率。此外有文献<sup>[15]</sup>证实,影响宫颈癌预后的因素主要有肿瘤大小、FIGO 分期及淋巴结转移,其中盆腔淋巴结转移是患者重要的预后相关因素。本研究结果显示,NACT 组患者在宫旁脉管癌栓、深层间质浸润和盆腔淋巴结转移率均低于对照组患者,提示 NACT 能改善患者的预后。

综上所述,本研究结果表明,NACT 可降低 I b2 ~ II b 期宫颈癌的手术风险,缩小肿瘤体积,提高手术切除率,同时还可以降低淋巴结转移率,可能有助于改善预后,提高患者生存率,且不良反应较轻,但由于宫颈癌研究例数较少,且观察时间短,远期疗效还需深入研究。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] Behtash N, Mehrdad N. Cervical cancer: screening and prevention [J]. *Asian Pac J Cancer P*, 2006, 7(4): 683 - 686.
- [2] Benedet JL, Benedet H, Jones H, *et al.* FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology [J]. *Int Gynaecol Obstet*, 2000, 70(2): 209 - 213.
- [3] Chen H, Liang C, Zhang L, *et al.* Clinical efficacy of modified preoperative neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced (stage I B2 to II B) cervical cancer: random-ized study [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 110(3): 308 - 315.
- [4] 魏毅利, 方建玲. 局部晚期宫颈癌综合治疗方法探讨 [J]. *实用肿瘤学杂志*, 2008, 22(3): 224 - 228.

- [5] Ferrandina G, Carbone A, Macchia G, *et al.* A complete pathological response to treatment in a young patient with locally advanced minimal deviation adenocarcinoma of the uterine cervix undergoing chemoradiation followed by radical surgery [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2011, 72(2): 141 - 144.
- [6] 宋水勤, 张国楠. 宫颈癌新辅助化疗现状 [J]. *实用医院临床杂志*, 2010, 2(2): 22 - 24.
- [7] 糜若然, 陈星. 宫颈癌新辅助化疗的评价 [J]. *国外医学: 妇产科学分册*, 2006, 33(3): 61 - 63.
- [8] Park DC. Neoadjuvant paclitaxel and cisplatin in uterine cervical cancer: long-term results [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2009, 19(5): 943 - 948.
- [9] Eddy G, Bundy BN, Greasman WT, *et al.* Treatment of ("bulky") stage I B cervical cancer with or without neoadjuvant vinorelbine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy: a phase III trial of the gynecologic Oncology group [J]. *Gynecol Oncol*, 2007, 106(2): 362 - 369.
- [10] Sultana H, Kigawa J, Kanamori Y, *et al.* Chemosensitivity and p53-Bax pathway-mediated apoptosis in patients with uterine cervical cancer [J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(2): 214 - 219.
- [11] Rose PG, Ali S, Watkins E, *et al.* Long-term follow-up of a randomized trial comparing concurrent single agent cisplatin, cisplatin-based combination chemotherapy, or hydroxyurea during pelvic irradiation for locally advanced cervical cancer: a gynecologic oncology group study [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(19): 2804 - 2810.
- [12] 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 - 229.
- [13] Costa S, Venturoli S, Negri G, *et al.* Factors predicting the outcome of conservatively treated adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an analysis of 166 cases [J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 124(3): 490 - 513.
- [14] Chen CA, Cheng WF, Wei LH, *et al.* Radical hysterectomy alone or combined with neoadjuvant chemotherapy in the treatment of early stage bulky cervical carcinoma [J]. *J Formos Med Assoc*, 2002, 101(3): 195 - 202.
- [15] 赵淑萍, 王泽华. 巨块型宫颈癌 I b2 ~ II b 期 68 例术前全身新辅助化疗的近期疗效观察 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2006, 22(4): 271 - 273.

( 本文编辑 刘璐 )