

新辅助化疗对194例局部晚期宫颈癌患者疗效观察及预后分析

郭宁¹, 李贝贝¹, 黄利英², 王蓁^{2*}, 蒋长青²

¹青岛大学, 山东 青岛

²青岛大学附属医院妇科, 山东 青岛

Email: guoninggm@163.com, *mountain1963@163.com

收稿日期: 2020年9月1日; 录用日期: 2020年9月16日; 发布日期: 2020年9月23日

摘要

目的: 探讨新辅助化疗(Neoadjuvant chemotherapy, NACT)联合手术治疗对IB2和IIA2期局部晚期宫颈癌患者的疗效及生存预后情况。方法: 收集2006年9月~2015年5月于青岛大学附属医院妇科接受治疗的IB2和IIA2期局部晚期宫颈癌患者, NACT联合手术治疗131例, 直接手术(RH) 63例, 观察新辅助化疗的近期疗效, 并对两组患者术后生存情况进行对照分析。结果: 宫颈鳞癌患者近期有效率74.55%, 非鳞癌近期有效率33.33%, 差异有统计学意义; 低分化、中分化及高分化患者近期有效率分别为79.49%、62.5%、50%, 差异有统计学意义。NACT组1年、3年、5年OS分别为98.5%、93.1%、87.6%, RH组患者1年、3年、5年OS分别为96.8%、85.5%、78.7%, 两组5年OS差异有统计学意义($P = 0.036$)。将NACT组患者再次分为近期有效者与无效者, 两组患者5年OS分别为93%、77.3%, 有统计学差异($P = 0.006$); NACT有效者与无效者5年DFS分别为90.9%、76.9%, 有统计学差异($P = 0.041$)。结论: 宫颈鳞癌患者及组织分化较低的患者对NACT更为敏感; NACT可以提高局部晚期宫颈癌患者的远期生存率; 相对于NACT无效者, NACT有效者可延长LACC患者的总生存期和无瘤生存期。

关键词

新辅助化疗, 局部晚期宫颈癌, 直接手术, 近期疗效, 生存预后

The Effect of Neoadjuvant Chemotherapy in 194 Patients with Locally Advanced Cervical Cancer and Prognostic Analysis

Ning Guo¹, Beibei Li¹, Liying Huang², Zhen Wang^{2*}, Changqing Jiang²

¹Qingdao University, Qingdao Shandong

*通讯作者。

文章引用: 郭宁, 李贝贝, 黄利英, 王蓁, 蒋长青. 新辅助化疗对 194 例局部晚期宫颈癌患者疗效观察及预后分析[J]. 临床医学进展, 2020, 10(9): 2087-2094. DOI: 10.12677/acm.2020.109313

²Department of Gynecology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong
Email: guoninggm@163.com, *mountain1963@163.com

Received: Sep. 1st, 2020; accepted: Sep. 16th, 2020; published: Sep. 23rd, 2020

Abstract

Objective: To investigate the efficacy and survival prognosis of neoadjuvant chemotherapy (NACT) combined with surgical treatment for patients with stage IB2 and IIA2 locally advanced cervical cancer. **Methods:** Collect IB2 and IIA2 locally advanced cervical cancer patients treated in the Department of Gynecology, Qingdao University Affiliated Hospital from September 2006 to May 2015. 131 cases of NACT combined with surgery and 63 cases of direct surgery (RH) were collected. Neoadjuvant chemotherapy was observed. After the short-term curative effect, the survival situation of the two groups of patients was compared and analyzed. **Results:** The short-term effective rate for patients with cervical squamous cell carcinoma was 74.55%, and the short-term effective rate for non-squamous cell carcinoma was 33.33%. The difference was statistically significant. The short-term effective rates for poorly differentiated, moderately differentiated, and well-differentiated patients were 79.49%, 62.5%, and 50%, respectively. The difference was statistically significant. The 1-year, 3-year, and 5-year OS of the NACT group were 98.5%, 93.1%, and 87.6%, respectively. The 1-year, 3-year, and 5-year OS of the RH group were 96.8%, 85.5%, and 78.7%, respectively. The 5-year OS difference between the two groups was statistically significant ($P = 0.036$). The patients in the NACT group were divided into the effective and ineffective patients again. The 5-year OS of the two groups was 93% and 77.3% respectively, which was statistically different ($P = 0.006$); the 5-year DFS of the effective and ineffective NACT patients was 90.9% and 76.9%, respectively, there is a statistical difference ($P = 0.041$). **Conclusion:** Cervical squamous cell carcinoma patients and patients with low tissue differentiation are more sensitive to NACT; NACT can improve the long-term survival rate of locally advanced patients; compared with those who had no NACT, those who had NACT could prolong the total survival and tumor-free survival of LACC patients.

Keywords

Neoadjuvant Chemotherapy, Locally Advanced Cervical Cancer, Direct Surgery, Short-Term Efficacy, Survival Prognosis

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

宫颈癌是目前全球女性最常见的恶性肿瘤之一，居女性恶性肿瘤的第三位。我国每年新发病例达13.15万，死亡人数每年可达5.3万[1]。由于健康筛查意识薄弱，大部分患者在就诊时即已发展为局部晚期宫颈癌(locally advanced cervical cancer, LACC)。因其具有肿块大，淋巴转移率高、进展快等高危因素，预后较差。目前，局部晚期宫颈癌治疗方式的选择仍存在较大争议[2]。由于全球放疗设备及技术水平差异较大及放疗对年轻患者生殖功能损伤较大等因素，新辅助化疗(NACT)加根治性手术(RS)的治疗模式已被大部分发展中国家地区引入临床实践[3]。新辅助化疗可有效缩小肿瘤，消除巨大肿瘤的远处微转移，但其对患者近期疗效及远期预后的影响仍是目前研究的热点。本文旨在探讨新辅助化疗联合根治性手术

对 LACC 患者的临床疗效及生存预后影响。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

回顾性研究 2006 年 9 月~2015 年 5 月于青岛大学附属医院妇科接受治疗的 IB2 和 IIA2 期(按照 FIGO 2009 分期标准[4])局部晚期宫颈癌患者 210 例, 其中 194 例获得完整随访资料, 应用新辅助化疗联合根治性手术患者 131 例, 直接行根治性手术患者 63 例。随访结束时间为 2020 年 5 月。

纳入标准: 1) 组织学确诊为宫颈癌: 鳞癌、腺癌、腺鳞癌; 2) FIGO 临床分期(2009 年分期标准)为 IB2 及 IIA2; 3) 我院初诊并于我院定期复查者。

排除标准: 1) 转移性宫颈癌或合并其他部位恶性肿瘤患者; 2) 一般情况差, 合并严重内科疾病或不能耐受手术的患者; 3) 依从性差, 未定期复查的患者。

2.2. 数据采集

纳入研究患者的发病年龄等基本信息及体格检查情况: 妇科查体、病理诊断(肿瘤分化类型、大小、浸润深度、手术切缘是否有癌细胞等)、盆腹腔 CT (或 PET-CT)、磁共振、血常规、生化指标等。本研究已获取青岛大学附属医院伦理委员会批准, 所有患者均签署知情同意。

2.3. 治疗方法

NACT 组: 采用以铂类为基础的化疗方案, 每 3 周为一个疗程, 根据患者肿瘤缩减情况进行 1~3 疗程 NACT, 并于末次化疗结束后 3 周内行宫颈癌根治性手术; 直接手术组: 直接行宫颈癌根治性手术。宫颈癌根治性手术: 广泛性全子宫 + 盆腔淋巴结清扫及/或腹主动脉淋巴结清扫/活检术 + 双侧附件切除或双侧输卵管切除术及卵巢移位术(两组患者均根据患者病理类型、年龄及生育要求决定是否保留卵巢)。对术后病理发现分化较差、有盆腔淋巴结转移、宫旁浸润、宫颈间质深浸润及脉管癌栓等高危病理因素的患者, 术后给予追加化疗或放疗等辅助治疗。

2.4. 新辅助化疗近期疗效评价

NACT 组患者在结束先期化疗后, 行根治性手术前结合辅助检查及妇科检查, 按照 WHO 实体肿瘤疗效评估标准[5]进行分级, 完全缓解(CR): 肿瘤病灶完全消失; 部分缓解(PR): 肿瘤双径乘积之和减少 $\geq 50\%$; 稳定(SD): 介于 PR 与 PD 之间; 进展(PD): 肿瘤双径乘积之和增加 25%或出现新的病灶。CR 与 PR 认为 NACT 近期有效, SD 与 PD 认为 NACT 无效。总生存期(OS): 定义为开始第 1 次 NACT 的时间到因该疾病死亡的时间或随访截止的时间; 无瘤生存期(DFS): 定义为手术日期开始到肿瘤复发或随访截止的时间。

2.5. 统计方法

数据应用 SPSS 26.0 进行统计学分析, 定量资料采用均数和标准差描述, 分类数据采用例数或率进行描述, 采用卡方检验; 两组计量资料比较采用两个独立样本比较的 Wilcoxon 秩和检验, 两组率或构成比比较采用 χ^2 检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 方法, 两组生存率比较采用 Log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般临床资料

对两组患者一般临床资料进行比较。NACT 组平均年龄 46.2 ± 7.56 岁, RH 组平均年龄 47.00 ± 8.89

岁, 两组 LACC 患者在年龄、病理类型、组织分级、肿瘤直径等均无统计学差异($P > 0.05$), 具有可比性。

3.2. 近期疗效评估

在 131 例患者中, NACT 的总体有效率 66.41%, 有效者 87 例, 包括 CR 10 例(7.63%), PR 77 例(58.78%), 无效者 44 例, 无一例发生 SD。对 NACT 近期疗效进行单因素分析发现, 患者的年龄、FIGO 分期、化疗前肿瘤最大直径及化疗的给药途径与 NACT 近期疗效不相关($P > 0.05$)。研究发现, 鳞癌患者 110 例(82 例有效, 29 例无效), 腺癌患者 19 例(5 例有效, 14 例无效), 腺鳞癌患者 2 例(均无效), $P < 0.001 < 0.05$, 差异有统计学意义, 病理类型与 LACC 患者的 NACT 疗效相关。其中鳞癌有效率可达 74.55%, 考虑鳞癌对化疗的敏感性更高。同时, 低分化(G3)的 LACC 患者 NACT 有效率为 79.49%, 中分化(G2)有效率为 62.5%, 高分化(G1)的病理类型对新辅助化疗有效率相对较低, 差异有统计学意义($P = 0.018 < 0.05$)。见表 1。

Table 1. Analysis of short-term efficacy of NACT

表 1. NACT 近期疗效分析

分类	N	疗效				有效率(%)	统计量	P
		CR	PR	SD	PD			
年龄								
≤40	29	1	13	15	0	48.28	6.706	0.082
41~50	60	2	41	17	0	70.00		
51~60	38	7	19	12	0	68.42		
>61	4	0	4	0	0	100		
FIGO 分期								
IB2	88	8	50	30	0	65.91	0.163	0.870
IIA2	43	2	27	14	0	67.44		
病理类型								
鳞癌	110	9	73	28	0	74.55	19.490	<0.001
腺癌	19	1	4	14	0	33.33		
腺鳞癌	2	0	0	2	0	0		
分化程度								
G1	12	1	5	6	0	50.00	8.049	0.018
G2	80	2	48	30	0	62.50		
G3	39	7	24	8	0	79.49		
肿块直径								
≤5 cm	112	9	63	40	0	64.29	0.934	0.350
>5 cm	19	1	14	4	0	78.95		
给药途径								
动脉介入	81	5	53	23	0	71.60	1.104	0.269
静脉滴注	50	5	24	21	0	58.00		

3.3. 生存预后

3.3.1. NACT 对生存预后的影响

纳入研究的 194 例 LACC 患者均获得严密随访,平均随访 79.5 (4~157)个月, NACT 患者 1 年、3 年、5 年 OS 分别为 98.5%、93.1%、87.6%, RH 患者 1 年、3 年、5 年 OS 分别为 96.8%、85.5%、78.7%, 两组 5 年 OS 差异有统计学意义(如图 1, $P = 0.036$)。NACT 患者 1 年、3 年、5 年 DFS 分别为 95.4%、87.6%、86.1%, RH (直接手术)组患者 1 年、3 年、5 年 DFS 分别为 93.6%、78.5%、76.3%, 两者 5 年 DFS 差无统计学意义(如图 2, $P = 0.537$)。

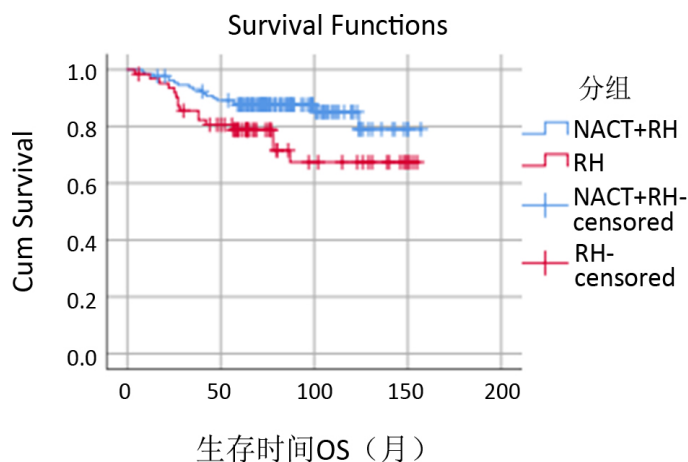


Figure 1. Overall survival time (months)

图 1. 总生时间(月)

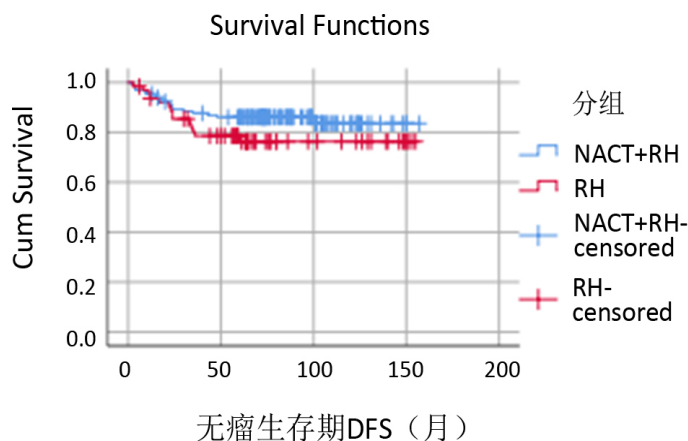


Figure2. Disease-free survival time (months)

图 2. 无瘤生存时间(月)

3.3.2. NACT 近期疗效对生存预后的影响

纳入 NACT 组的 131 例患者中 5 年累计死亡 18 例(有效组 7 例,无效组 11 例),5 年累计复发 18 例(有效组 8 例,无效组 10 例)。采用 Log-Rank 法分析 NACT 近期疗效与 OS 及 DFS 之间的关系,结果显示: NACT 有效者 5 年 OS 为 93%显著高于无效者 77.3%, 有统计学差异(如图 3, $P = 0.006$)。NACT 有效者 5 年 DFS 为 90.9%显著高于无效者 76.9%, 有统计学差异(如图 4, $P = 0.041$)。表明 NACT 有效者可延长总体生存期及无瘤生存期。

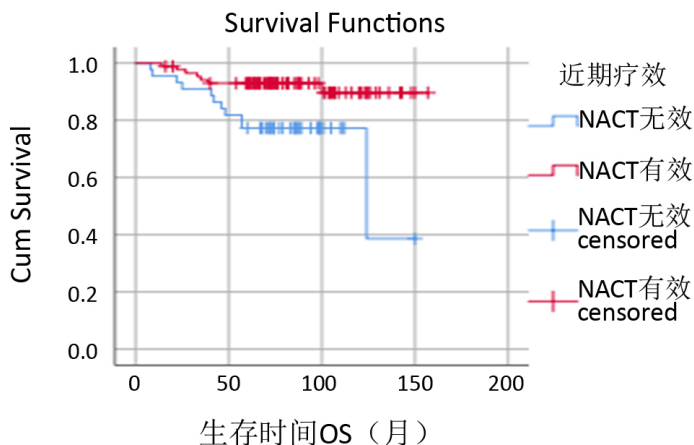


Figure 3. Overall survival time (months)

图 3. 总生时间(月)

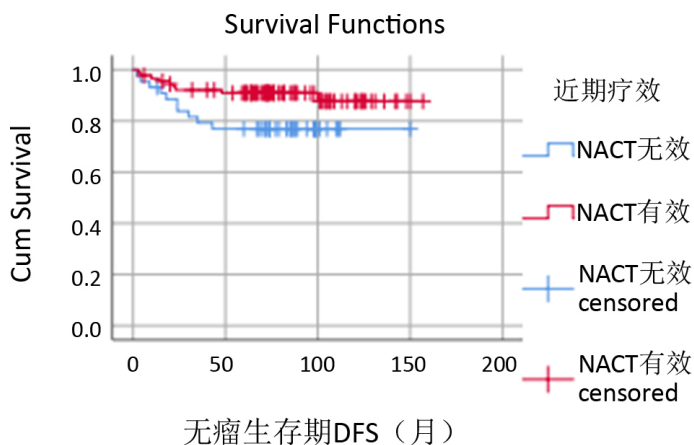


Figure 4. Disease-free survival time (months)

图 4. 无瘤生存时间(月)

4. 讨论

近年来,随着人们生活方式及社会环境的改变,全球宫颈癌的发病率呈年轻化趋势[6],在发展中国家仍处于持续高发状态。对于肿块直径 $> 4\text{ cm}$ 的 IB2 和 IIA2 期局部晚期宫颈癌(FIGO2009 年标准),目前 NCCN 指南认为同步放化疗(CCRT)可作为其一线治疗方案,但当放疗剂量达到 $6 > 10\text{ Gy}$ 时,卵巢将被永久性破坏,阴道上皮纤维化,进而形成阴道挛缩,与新辅助化疗相比较,对直肠、膀胱和阴道的毒性反应更高[7]。上世纪 80 年代新辅助化疗理论的提出开辟了 LACC 的治疗新模式,NACT 理论认为:化疗可有效缩小肿瘤体积,增加手术机会,同时抑制或消灭全身可能存在的微转移灶,并防止肿瘤远处转移。NACT 的临床研究与应用已有 20 余年的历史,其显著的近期疗效增加了 LACC 患者手术机会,降低术后高危病理因素的发生。但远期生存情况是否获益仍是目前争议的焦点。

宫颈癌的病理类型以鳞癌居多,约占我国宫颈癌的 80%~85%。本研究结果表明,鳞癌患者行新辅助化疗的近期有效率达 74.55%,显著高于非鳞癌患者,差异有统计学意义($P < 0.001$)。有研究表明[8],与其他类型相比,鳞癌对以铂类为基础的化疗更敏感,具有更高的缓解率,这与本研究结果相一致。一项关于不同组织类型宫颈癌对新辅助化疗反应性的荟萃分析[9]同样表明,与非鳞癌相比,鳞癌患者对化疗的短期反应率更高,且可获得更好的 5 年总生存期和无瘤生存期。此外,本研究发现对新辅助化疗,

组织分化差的 LACC 患者具有更高的临床有效率($P = 0.018$), 这表明组织分化差的患者可能对化疗更敏感。但也有研究表明, 肿瘤分化良好的 LACC 患者较分化差的患者对新辅助化疗更敏感[10]。这一结果的出现可能与化疗方案及样本量较小有关, 仍有待于开展更大样本及更细化的临床研究。

临床大数据研究显示, 2004~2017 年我国术前 NACT 的应用率随年份呈线性升高[11], 至今一直维持在较高的水平。NACT 能否延长 LACC 患者的生存时间是目前研究的重点。Yin [12]等人对 476 例 IB2~IIB 期患者进行回顾性分析, 同时比较了 3 种治疗方式对宫颈癌患者的生存影响, 研究发现 NACT 组、直接手术组、同步放化疗组 5 年 OS 分别为 88.67%、80.21%、64.37% ($P < 0.001$), 5 年 DFS 分别为 85%、77.44%、52.94% ($P < 0.001$), 这一研究认为 NACT 可提高 LACC 患者的生存获益。本研究对 194 例 LACC 患者进行的随访结果显示 NACT 与 RH 组 5 年 OS 分别为 87.6% 和 78.7% ($P < 0.05$), 与上述观点相一致。

另有研究表明[13][14], 与直接手术患者相比较, NACT 增加了肿瘤切除率, 降低局部和远处复发率及淋巴结转移率, 提高患者的 OS 及 DFS。本研究中 NACT 组患者 1 年、3 年、5 年 DFS 分别为 95.4%、87.6%、86.1%, RH 组患者 1 年、3 年、5 年 DFS 分别为 93.6%、78.5%、76.3%, 两组差异虽无统计学意义, 但可以看出, NACT 组患者 1 年、3 年、5 年的无瘤生存率更高。我们认为, NACT 可以提高患者的远期生存情况, 这可能与化疗后肿瘤体积缩小导致肿瘤负荷减少, 微小病灶被杀灭及高危病理患者术后追加放化疗等辅助治疗相关。一项日本的 III 期随机实验结果显示, NACT 组的 5 年总生存率为 70.0%, RH 组为 74.4% ($P = 0.85$), 远期生存无明显获益, 但术后 NACT 组术后接受放化疗的患者显著低于 RH 组($P = 0.015$) [15]。

目前, NACT 的近期有效情况被认为是影响其远期预后的重要因素[16]。本研究中 NACT 有效者的 5 年 OS 及 DFS 分别为 93%、90.9%; 无效者 5 年 OS 及 DFS 分别为 76.9%、77.3%, 差异均有统计学意义。表明 NACT 有效者的远期生存及无瘤生存期显著高于 NACT 无效者。多项研究同样证实, NACT 近期有效者可获得更好的生存预后[17][18]。

5. 结论

本研究结果显示: 宫颈鳞癌患者及组织分化较低的患者对 NACT 更为敏感; NACT 可以提高局部晚期患者的远期生存率; NACT 有效者可延长 LACC 患者的总生存期和无瘤生存期。在临床实践中, 我们仍需进行高质量的临床证据支持 NACT 的应用疗效, 规范治疗模式并根据患者的病情进行个体化治疗方案的选择。

参考文献

- [1] Song, B., Ding, C., Chen, W., *et al.* (2017) Incidence and Mortality of Cervical Cancer in China, 2013. *Chinese Journal of Cancer Research*, **29**, 471-476.
- [2] Koh, W.J., Abu-Rustum, N.R., Bean, S. and Bradley, K. (2019) Cervical Cancer, Version 3. 2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, **17**, 64-84.
- [3] Kong, S.Y., Huang, K.C., Zeng, C., Ma, X.Y. and Wang, S.X. (2018) The Association between Short-Term Response And Long-Term Survival for Cervical Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy: A System Review And Meta-Analysis. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 1545. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19948-0>
- [4] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 第 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 300.
- [5] 柳影, 程颖. 实体肿瘤疗效评价标准的研究[J]. 实用肿瘤学杂志, 2004(2): 149-152.
- [6] 雷叶青, 李海涛, 许金凤, 等. 紫杉醇脂质体联合奈达铂新辅助化疗治疗局部晚期宫颈癌的近期疗效观察[J]. 现代诊断与治疗, 2016, 27(11): 2053-2055.
- [7] Gupta, S., Maheshwari, A., Parab, P., *et al.* (2018) Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients with Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*, **36**, 1548-1555.

<https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.9985>

- [8] Matsuo, K., Shimada, M., Yamaguchi, S., *et al.* (2019) Neoadjuvant Chemotherapy with Taxane and Platinum Followed by Radical Hysterectomy for Stage IB2-IIB Cervical Cancer: Impact of Histology Type on Survival. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, 156. <https://doi.org/10.3390/jcm8020156>
- [9] He, L., Wu, L., Su, G., Wei, W., *et al.* (2014) The Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy in Different Histological Types of Cervical Cancer. *Gynecologic Oncology*, **134**, 419-425.
- [10] Qin, T., Zhen, J., Zhou, M., *et al.* (2016) Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy plus Radical Surgery in Patients with Bulky Stage II Cervical Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Cohort Study. *International Journal of Surgery*, **30**, 121-125. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2016.04.038>
- [11] 陈春林, 李鹏飞. 从中国宫颈癌真实世界研究临床大数据看宫颈癌术前化疗存在的问题和对策[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(11): 1185-1189.
- [12] Yin, M., Zhao, F., Lou, G., *et al.* (2011) The Long-Term Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Hysterectomy Compared with Radical Surgery Alone or Concurrent Chemoradiotherapy on Locally Advanced-Stage Cervical Cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, **21**, 92-99.
- [13] Lee, J., Kim, T.H., Kim, G.E., Keum, K.C. and Kim, Y.B. (2016) Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgery Has No Therapeutic Advantages over Concurrent Chemoradio-Therapy in International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IB-IIB Cervical Cancer. *Journal of Gynecologic Oncology*, **27**, e52. <https://doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e52>
- [14] Zhao, H., He, Y., Yang, S.L., Zhao, Q. and Wu, Y.M. (2019) Neoadjuvant Chemotherapy with Radical Surgery vs Radical Surgery Alone for Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *OncoTargets and Therapy*, **12**, 1881-1891. <https://doi.org/10.2147/OTT.S186451>
- [15] Katsumata, N., Yoshikawa, H., Kobayashi, H., *et al.* (2013) Phase III Randomised Controlled Trial of Neoadjuvant Chemotherapy plus Radical Surgery vs Radical Surgery alone for stages IB2, IIA2, and IIB Cervical Cancer: A Japan Clinical Oncology Group Trial (JCOG 0102). *British Journal of Cancer*, **108**, 1957-1963. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.179>
- [16] Kong, S.Y., Huang, K., Zeng, C., Ma, X.Y. and Wang, S.X. (2018) The Association between Short-Term Response and Long-Term Survival for Cervical Cancer Patients Undergoing Neoadjuvant Chemotherapy: A System Review and Meta-Analysis. *Scientific Reports*, **8**, 1545-1553. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19948-0>
- [17] Yang, L., Guo, J., Shen, Y., *et al.* (2015) Clinical Efficacy and Safety of Paclitaxel plus Carboplatin as Neoadjuvant Chemotherapy Prior to Radical Hysterectomy and Pelvic Lymphadenectomy for Stage IB2-IIB Cervical Cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **8**, 13690-13698.
- [18] 邹婷婷, 郑春莹, 张志邦, 余立, 符淳. 187例I B2和IIA2期宫颈癌新辅助化疗疗效及预后的影响因素[J]. 中南大学学报(医学版), 2020, 45(3): 297-304.