

动脉灌注新辅助化疗治疗宫颈癌 87 例 临床观察

Neoadjuvant Intra-arterial Infusion Chemotherapy in the Treatment for 87 Patients with Cervical Cancer // LI Li-jie, ZHAO Jue

李丽洁, 赵 珏
(浙江省人民医院, 浙江 杭州 310014)

摘 要: [目的] 探讨动脉灌注新辅助化疗(NACT)对宫颈癌治疗的价值。[方法] 选择 87 例 I b2~II b 期宫颈癌患者, 随机分为直接手术组(43 例)和动脉灌注 NACT 组(44 例)。观察动脉灌注 NACT 组在治疗前后肿瘤大小的变化和不良反应; 比较两组手术时间、手术过程出血量、手术后病理特征差异。[结果] 动脉灌注 NACT 组中 CR 9 例, PR 22 例, 有效率为 70.45%; 化疗有效率与患者年龄、分期、分化程度无关, 而与病理类型和肿块大小有关 ($P<0.05$)。动脉灌注 NACT 组手术时间短于直接手术组, 术中血量要少于直接手术组 ($P<0.05$)。淋巴结转移率动脉灌注 NACT 组为 16.15%, 直接手术组为 29.85%, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 深肌层浸润率和宫旁浸润率两组差异均不明显 ($P>0.05$)。[结论] 宫颈癌手术前进行动脉灌注 NACT 可缩短手术所需时间, 进而减少手术过程中的出血量, 降低淋巴结转移率, 最终提高疗效。
主题词: 新辅助化疗; 宫颈肿瘤; 淋巴结; 动脉灌注
中图分类号: RR737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)05-0368-03

宫颈癌传统的治疗方法主要是进行手术或放疗治疗, 但对于中晚期的宫颈癌效果不好。新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)可减小局部的病灶, 降低肿瘤负荷和分期, 从而消灭散播野外的亚临床病灶, 为根治创造条件^[1]。本文选择 2007 年 3 月~2010 年 10 月在浙江省人民医院医治的 I b2~II b 期宫颈癌患者进行动脉灌注 NACT 后再根治性手术, 并且与单纯接受手术治疗的患者作对比, 从而探讨动脉灌注 NACT 在宫颈癌治疗中的价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择浙江省人民医院 2007 年 3 月~2010 年 10 月收治的宫颈癌患者 87 例, 年龄在 26~68 岁, 平均年龄为 40 岁。入选标准为: ①FIGO 的分期 I b2~II b 期; ②WBC 大于 $4\times 10^9/L$, PLT 大于 $8\times 10^{10}/L$; ③肝肾、心电图等都无明显的异常; ④无化疗禁忌证; ⑤KPS 评分在 70 分以上。随机分为两组, 其中 44 例术前接受动脉内化疗栓塞, 为动脉灌注 NACT 组(以下简称 NACT 组), 43 例直接行根治性手术, 为直接手术组。所有病例均经手术病理证实。两组患者的一般情况及临床病理特征的差异无统计学意义, 见表 1。

收稿日期: 2012-04-09; 修回日期: 2012-05-03

1.2 治疗方法

对 NACT 组患者用 Seldinger 技术对股动脉插管, 选择性地将 4F 的 Cobra 导管分别置入左右侧子宫动脉上下行分支前约 0.5cm 处, 并避开子宫动脉膀胱支和输尿管支, 进行 DSA 显示子宫动脉和它的分支, 然后进行动脉 BVP 方案(顺铂 $30\text{mg}/\text{m}^2$, 博来霉素 $30\text{mg}/\text{m}^2$, 长春新碱 $2\text{mg}/\text{m}^2$)灌注化疗, 灌注

表 1 两组患者的临床病理特征

临床病理特征	NACT 组 (n=44)	直接手术组 (n=43)	P 值
年龄(岁)			
≤40	20	22	0.594
>40	24	21	
分期			
I b2	17	16	0.850
II a	15	17	
II b	12	10	
分化程度			
G1	18	11	0.192
G2	14	13	
G3	12	19	
病理类型			
鳞癌	31	25	0.230
腺癌	13	18	
肿块大小(cm)			
<6.0	21	23	0.591
≥6.0	23	20	

完毕后使用 1mm×1mm 明胶海绵栓塞双侧子宫动脉,制动 24h,常规补液及抗感染治疗。44 例患者均进行 2 周期化疗,化疗间隔时间为 14d,对化疗反应良好者进行第 3 周期化疗。化疗结束后 2~3 周按 WHO 标准评价疗效。NACT 组化疗后 2~3 周行手术治疗。两组患者均行广泛性子官切除+盆腔淋巴清扫术,对淋巴结转移、深肌层浸润、宫旁浸润的患者术后进行化疗或放疗。

1.3 观察指标

比较化疗前后肿瘤体积的变化,并进行近期疗效的评价;观察两组的手术时间、术中出血量、术后病理特征及 NACT 的不良反应。手术后病理评价指标包括淋巴结转移率、深肌层浸润率和宫旁浸润率。

1.4 化疗疗效判断标准

参照 WHO 评定标准,完全缓解(CR)指肿块完全消失;部分缓解(PR)指肿块缩小 50%以上;稳定(SD)指肿块体积缩小或增大不超过 25%,且无新病灶出现;进展(PD)指肿块增大超过 25%或出现新病灶。CR 和 PR 为有效,SD 和 PD 为无效。

1.5 统计学处理

采用 SPSS16.0 软件对上述数据进行统计分析,计数资料采用 χ^2 的检验,计量资料采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 NACT 疗效和不良反应

NACT 组中 CR 9 例,PR 22 例,SD 10 例,PD 3 例,有效率 70.45%。NACT 化疗有效率与患者年龄、分期、分化程度无关,与病理类型和肿块大小有关,见表 2。

化疗结束后,所有患者都出现了不同程度的恶心、呕吐等胃肠道反应,在对症处理后很快好转。其中有 5 例患者在化疗期间出现了轻到中度的发热情况,并且持续 1~3d,后恢复了正常。骨髓抑制有 7 例,大多是在停药后 7d 后出现的,并且在第 10d 的时候该状况达到了最低谷,经过 2 周粒细胞集落刺激因子治疗后恢复。

2.2 术中和术后情况比较

经比较发现,NACT 组手术时间明显短于直接手术组,术中出血量亦明显少于直接手术组,差异均有统计学意义

($P<0.05$)。术后标本病理检查发现,淋巴结转移率 NACT 组低于直接手术组($P<0.05$),但深肌层浸润率和宫旁浸润率两组差别没有统计学意义。见表 3。

2.3 随 访

所有患者均通过电话和门诊检查得到随访结果,随访截至 2011 年 3 月 31 日,随访时间为 5~48 个月,中位随访时间为 17 个月。所有患者随访至本文数据统计时均存活,无肿瘤复发。

3 讨 论

新辅助化疗是指在手术前给予的辅助性的化疗,用于缩小原发病灶,降低肿瘤分期,从而减少肿瘤切除的范围,缩小手术对患者所造成的损伤,进而增加直接手术有一定的困难患者进行根治手术的机会,以消除或者抑制可能存在的微转移,改善预后及预防复发。

动脉内化疗栓塞是宫颈癌治疗中新辅助化疗(NACT)的方式之一。术前进行动脉内化疗栓塞治疗中、晚期宫颈癌的效果已得到临床的广泛认可,是介

表 2 NACT 组患者临床病理特征和化疗疗效的关系

临床病理特征	例数	CR+PR	SD+PD	有效率(%)	P 值
年龄(岁)					
≤40	20	16	4	80.00	0.205
>40	24	15	9	62.50	
分期					
I b2	17	13	4	76.47	0.548
II a	15	11	4	73.33	
II b	12	7	5	58.33	
分化程度					
G ₁	18	14	4	77.78	0.518
G ₂	14	10	4	71.43	
G ₃	12	7	5	58.33	
病理类型					
鳞癌	31	25	6	80.65	0.022
腺癌	13	6	7	46.15	
肿块大小(cm)					
<6.0	21	18	3	85.71	0.034
≥6.0	23	13	10	56.52	

表 3 两组术中和术后情况比较

组别	手术时间 (min)	术中出血量 (ml)	深肌层浸润率 (%)	宫旁浸润率 (%)	淋巴转移率 (%)
NACT 组	196.46±30.29	579.52±217.54	57.62	2.91	16.15
直接手术组	287.56±49.42*	892.85±273.24*	64.16	2.41	29.85*

*: $P<0.05$

入治疗、化学药物治疗和手术治疗的有益结合^[2]。根据文献报道^[3],当宫颈癌组织内细胞的周期非特异性抗癌药物如铂类等药物的浓度升高1倍时,它的抗癌效价将增加10~100倍,但是当静脉给药局部病灶的有效药物浓度较低时,患者对药物耐受量有限并且难以接受,仅有10%的抗癌药能发挥它的作用。子宫动脉插管灌注化疗药物直接进入肿瘤灶内,局部药物浓度能达静脉给药途径的88倍,加用动脉栓塞可使进入癌组织内的药物大部分以药物原型形式存在,尚未与血浆蛋白结合,未经体内代谢,存在时间长,具有更高的抗癌效价。

术前化疗栓塞能降低癌细胞的活性,减少术中癌细胞播散及术后转移,提高手术切除率,减少复发的潜在危险,改善预后。Yamakawa等^[4]对26例初治的I~III期宫颈癌患者,给予2个疗程介入化疗,3周为1个疗程。另设对照组常规放疗。结果化疗组有效率73.1%,其中14例后续手术,术后病理有效率为86.7%。与未化疗组比较淋巴结转移、宫旁浸润、脉管浸润发生率低,差异有显著性,5年生存率(80.0%)显著高于对照组(59.6%)。陈亦乐等^[5]研究也表明介入化疗+放疗+手术有效率高于放疗,而宫颈肿瘤残留、宫旁浸润、盆腔淋巴结转移、复发率明显低于放疗组,均有显著差异。但也有研究表明,术前化疗栓塞并不能提高患者生存期。日本学者Kigawa等^[6]进行了一项局限性晚期宫颈癌的前瞻性研究:实验组行介入化疗和手术治疗,不能手术者则放疗,对照组仅行放疗,结果发现3年生存率无明显变化,只是提高了手术率。还有研究报道介入化疗后手术者5年生存率除I期增高外,II、III期无明显变化^[7]。因此,术前化疗栓塞与其他综合治疗方案相比,疗效上仍有争议。疗效是否与化疗的方案、患者的临床分期及肿瘤的病理类型等有关,尚需要更多的研究来证实。

本文采用了顺铂、博来霉素和长春新碱结合的灌注化疗方案来对I b2~II b期宫颈癌患者实施2~3个疗程的动脉化疗栓塞,结果未见严重的化疗反应,患者的依从性良好。当化疗结束后,NACT组中有9例患者宫颈局部病灶已经完全消失,其中有22例患者的肿瘤体积缩小了大约50%以上,临床有效率达70.45%,与文献报道的结果接近^[8,9]。

关于NACT疗效相关因素的报道也有差异,本文显示,NACT的疗效与患者的年龄、宫颈癌的分期及分化程度无关,而与病理类型和肿块大小有关,鳞癌的有效率为80.65%,明显高于腺癌($P=0.022$),肿

块<6cm的疗效明显高于 ≥ 6 cm的患者($P=0.034$)。Chen等^[10]对72例I b2~II b宫颈癌患者行NACT显示了同样的结果。此外,本次试验并未出现与动脉穿刺相关联的,或由化疗药物所引起的严重的并发症。

两组手术时间、手术过程中的出血量差异有统计学意义,说明在手术前对患者进行动脉栓塞化疗可明显降低该手术的难度,从而扩大宫颈癌手术的选择范围,使得患者在I b2~II b期中无法进行手术的宫颈癌患者得到手术并且获得康复的机会。也可能是因为手术前的经动脉新辅助化疗可减小肿瘤体积,抑制或者清除盆腔内可能存在的亚临床转移灶,从而增加手术切除的彻底性。在NACT组中有7例发现盆腔淋巴结的转移,而直接手术组中发现存在12例盆腔淋巴结的转移,差异具有显著性,从一个方面证实NACT的作用。

综上所述,NACT能使肿瘤体积缩小,控制淋巴结转移率,提高手术切除率,对宫颈癌有较好的近期疗效,且其疗效与肿瘤病理类型和肿块大小有关,同时可缩短完成手术所需要的时间、减少手术过程中的出血量,因此可作为宫颈癌根治术前常规的辅助治疗。但其远期疗效有待临床上更深入的研究加以证实。

参考文献:

- [1] 关明飞,黄鹤,刘继红.新辅助化疗对早期巨块型宫颈癌作用的临床分析[J].中国妇产科临床杂志,2008,9(3): 170-172.
- [2] 王振辉,陶光实,龚颖萍,等.宫颈癌术前新辅助化疗疗效观察医学临床研究,2010,27(10):1853-1855.
- [3] 吕娟,刘志鹏,范裕如.新辅助化疗治疗宫颈癌31例临床观察[J].实用妇产科杂志,2006,22(8): 468-470.
- [4] Yamakawa Y, Fujimura M, Hidaka T, et al. Neoadjuvant intraarterial infusion chemotherapy in patients with stage I b2~III b cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2000, 77(2): 264-270.
- [5] 陈亦乐,贺国强,王尔东.髂内动脉灌注新辅助化疗在子宫颈癌治疗中的价值[J].中华妇产科杂志,2005,40(4): 231-234.
- [6] Kigawa J. The role of neoadjuvant intraarterial infusion chemotherapy with cisplatin and bleomycin for locally advanced cervical cancer [J]. Am J Clin Oncol, 1996, 19(3): 255-259.
- [7] Napolitano U, Imperato F, Mossa B, et al. The role of neoadjuvant chemotherapy for squamous cell cervical cancer (I b-III b): a long-term randomized trial [J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2003, 24(1): 51-59.
- [8] 邸石,江大琼. 25例宫颈癌新辅助化疗临床分析[J]. 中华中医学杂志,2005,29(6): 433-434.
- [9] 岳天孚,朱雪琼. 宫颈癌的术前介入治疗[J]. 实用妇产科杂志,2001,17(2): 76-77.
- [10] Chen H, Liang C, Huang S, et al. Clinical efficacy of modified preoperative neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced (stage I b2~II b) cervical cancer: randomized study[J]. Gynecol Oncol, 2008, 110(3): 308-315.