

I ~ III 期宫颈癌治疗后肺转移 28 例临床分析

刘 瑶, 宋 丹, 孔为民

(首都医科大学附属北京妇产医院, 北京 100006)

摘要: [目的] 探讨宫颈癌治疗后肺转移的临床特点, 评价紫杉醇联合卡铂或顺铂(TC/TP 方案)对宫颈癌治疗后肺转移的疗效和安全性, 并分析预后影响因素。[方法] 收集 28 例接受 TC/TP 方案化疗的宫颈癌治疗后肺转移患者的临床资料, 分析其临床特点, 观察 TC/TP 方案的有效率、疾病控制率及患者的不良反应, 并探讨预后影响因素。[结果] 28 例患者中有 16 例为早期(I b~II a 期)术后患者; 12 例为 II b~III b 期患者。28 例患者肺转移发生时间在原发疾病治疗 1~5 年内。肺转移发生后 TC/TP 方案有效率(CR+PR)为 46.4%, 疾病控制率(CR+PR+SD)为 60.7%, 中位生存时间 18 个月, 5 年生存率 10.7%, III~IV 级胃肠道反应、骨髓抑制及肾毒性发生率分别为 5.0%、15.0%、0; 单因素分析影响肺转移患者的预后因素, 结果显示宫颈癌的病理类型、分化程度、原发肿瘤大小、肺转移灶的大小与宫颈癌肺转移患者的生存率有关($P<0.05$), 多因素分析显示, 仅宫颈癌的分化程度是宫颈癌肺转移患者预后的独立影响因素。[结论] 要重视宫颈癌治疗后发生肺转移的问题; TC/TP 方案对宫颈癌治疗后肺转移患者有效且不良反应能耐受; 对于这些患者中的低分化者应加强治疗方法的研究及监测。

关键词: 宫颈肿瘤; 肺转移; 治疗; 预后

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2016)12-1004-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.12.B005

Clinical Analysis of 28 Cases of Stage I ~ III Cervical Cancer with Pulmonary Metastasis After Treatment

LIU Yao, SONG Dan, KONG Wei-min

(Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100006, China)

Abstract: [Objective] To analyze the clinical characteristics and relevant treatment of cervical cancer patients with pulmonary metastasis after the treatment. [Methods] The complete clinical data of cervical cancer patients with pulmonary metastasis after the treatment were retrospectively analyzed. Among 28 patients, 16 were stage I b~II a, and 12 were stage II b~III b; pulmonary metastasis occurred within 5 years after initial treatment. All patients received TC/TP chemotherapy, the overall response rate, disease control rate and toxicity reactions of chemotherapy were observed. And the relevant prognostic factors were also analyzed. [Results] The overall response rate(CR+PR) and disease control rate(CR+PR+SD) of TC/TP chemotherapy were 46.4%, 60.7%, respectively. The median survival time was 18 months, and the 5-year survival rate was 10.7%. The incidence rates of III~IV grade of gastrointestinal reaction, bone marrow suppression and renal toxicity were 5.0%, 15.0%, 0, respectively. The univariate analysis showed that pathological type, differentiated degree, size of primary tumor, size of pulmonary metastasis were closely related to the prognosis($P<0.05$), while only the differentiation of cervical tumor was an independent prognostic factor in multivariate regression analysis. [Conclusion] Attention should be paid to pulmonary metastasis after the treatment of cervical cancer, particularly for patients with low differentiation tumor. The TC/TP regimen is effective with tolerable toxicity, and can be widely used in patients with pulmonary metastasis after the treatment of cervical cancer.

Subject words: cervical neoplasms; pulmonary metastasis; treatment; prognosis

宫颈癌为最常见的妇科恶性肿瘤, 其转移途径

主要为直接蔓延和淋巴转移, 晚期可通过血液循环发生远处转移, 肺部为最常见的血行转移部位。放化疗是治疗晚期宫颈癌的主要方法, 紫杉醇联合卡铂或顺铂(TC/TP)方案有望进一步提高宫颈癌肺转移

通讯作者: 孔为民, 主任医师, 教授; 首都医科大学附属北京妇产医院妇科, 北京市东城区骑河楼大街 17 号(100006); E-mail: kwm1967@163.com

收稿日期: 2016-06-27; **修回日期:** 2016-08-29

患者的疗效。本研究总结了 2000~2010 年在首都医科大学附属北京妇产医院接受 TC/TP 化疗的 28 例宫颈癌肺转移患者的临床病理特征,对 TC/TP 方案的疗效及不良反应进行了评价,并分析了宫颈癌肺转移患者的预后影响因素,为临床预防及治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集首都医科大学附属北京妇产医院 2000 年 1 月至 2010 年 12 月收治的宫颈癌肺转移患者 28 例。入组标准:①病理学证实为宫颈癌;②肺转移的诊断均经 CT 和(或)正电子发射体层摄影术(PET-CT)检查证实;③Karnofsky 功能状态评分 ≥ 70 分;④无严重心、脑、肝、肾及造血系统疾病;⑤按计划完成治疗,预计生存期 >3 个月。

1.2 临床病理特征

28 例宫颈癌肺转移患者确诊年龄为 35~52 岁,中位年龄 46 岁, ≤ 40 岁者 8 例, >40 岁者 20 例;临床分期:根据国际妇产科联盟(FIGO)1994 年的分期标准,I b 期 11 例,II a 期 5 例,II b 期 8 例,III a 期 1 例,III b 期 3 例;原发肿瘤直径: ≤ 4 cm 者 8 例, >4 cm 者 20 例;肿瘤生长方式:外生型 11 例,内生型 17 例;病理类型:鳞癌 24 例,非鳞癌 4 例(神经内分泌癌 1 例,腺鳞癌 3 例);分化程度:G₁ 1 例,G₂ 15 例,G₃ 12 例;肺转移灶大小: ≤ 3 cm 者 24 例, >3 cm 者 4 例。

1.3 治疗方法

对于原发病灶的治疗:16 例(I b 期 11 例,II a 期 5 例)患者行广泛性子官切除+盆腔淋巴清扫术,部分患者施行了腹主动脉旁淋巴结切除术,其中 8 例术后提示有高危因素者行辅助放疗或同步放化疗。12 例(II b 期 8 例,III a 期 1 例,III b 期 3 例)患者行根治性放疗或同步放化疗。

肺转移的治疗:13 例患者应用紫杉醇联合卡铂(TC)化疗方案,静脉注射卡铂(AUC 4~6),紫杉醇 175mg/m²(连续 3h 输注),两个疗程间隔 21d;15 例患者应用紫杉醇联合顺铂(TP)化疗方案,静脉注射顺铂 60mg/m²,紫杉醇 175mg/m²,两个疗程间隔 21d。

1.4 疗效及不良反应评价

随访时结合妇科检查和影像学评价疗效,根据实体瘤缓解评价标准 RECISTRE^[1]分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病进展(PD)以及疾病稳定(SD)。疾病的疗效评价主要包括有效率(CR+PR)、疾病控制率(CR+PR+SD)及总生存率。记录化疗后的不良反应,根据 WHO 抗肿瘤药物急性及亚急性不良反应分度标准^[2],对紫杉醇联合铂类的不良反应分度,分为 0~IV 度。

1.5 随访

门诊定期随访,两年内每 3 个月复查 1 次,两年后每半年复查 1 次。通过妇科检查、液 TCT 及 CT 等影像学方法等进行评估。随访截止时间为 2015 年 12 月 31 日。

1.6 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。单因素分析采用 χ^2 检验,多因素分析采用 Logistic 回归法,生存率的计算采用 Kaplan-Meier 法, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 宫颈癌患者发生肺转移的特点

在 28 例患者中,16 例为早期(I b~II a)术后患者;12 例为 II b~III b 期患者。宫颈癌肺转移均发生在原发灶治疗后 1~5 年内,其中 1 年内发生肺转移者 15 例,占 53.6%。

2.2 治疗与随访情况

28 例患者均完成 2 个周期以上的 TC/TP 方案化疗,有 4 例患者因骨髓抑制延长了化疗间隔时间,2 例患者因胃肠道反应延长了化疗间隔时间,经对症治疗后均完成化疗疗程数。化疗总疗程数为总周期数,28 例患者平均接受 TC/TP 方案化疗 5.6 个周期。化疗结束后持续随访,最短随访时间为 3 个月,最长随访时间为 128 个月,截止至末次随访时间,无失访患者。

2.3 疗效及不良反应

28 例患者在化疗 3 个周期后进行近期疗效及安全性评价,疾病稳定及进展者更换其他化疗方案,如 5-氟尿嘧啶+顺铂、多西紫杉醇+奈达铂或和美新+奈达铂。其中 CR 1 例,PR 12 例,SD 4 例,PD 11

例,有效率(CR+PR)为 46.4%,疾病控制率(CR+PR+SD)为 60.7%。不良反应主要包括胃肠道反应、骨髓抑制和肾毒性。因 I~II 级不良反应较轻,无需特殊处理,故统计 III~IV 级不良反应发生率。III~IV 级胃肠道反应、骨髓抑制及肾毒性发生率分别为 5.0%、15.0%、0。患者生存时间为 3~128 个月,中位生存时间 18 个月,2 年生存率为 46.4%,5 年生存率为 10.7%。

2.4 宫颈癌肺转移患者的预后影响因素

单因素分析显示,患者年龄、临床分期、肿瘤生

长方式以及原发灶治疗方式均与宫颈癌治疗后肺转移患者的生存率无关 ($P>0.05$),而宫颈癌的病理类型、分化程度、原发肿瘤大小、肺转移灶的大小与宫颈癌治疗后肺转移患者的生存率有关 ($P<0.05$) (Table 1)。多因素分析显示,仅宫颈癌的分化程度是宫颈癌治疗后肺转移患者预后的独立影响因素 (Table 2)。

3 讨论

3.1 宫颈癌治疗后肺转移发生特点

肺转移为宫颈癌血行转移最常见部位,研究资料显示,宫颈癌肺转移发生率约为 2.2%~9.1%,多数见于晚期宫颈癌患者^[3]。朱洪荣等^[4]也指出分期晚、分化差的宫颈癌患者更易出现远处转移。郑爱文等^[5]回顾性分析了 38 例早期宫颈癌术后出现肺转移患者的临床资料,研究发现早期宫颈癌术后出现肺转移的发生率约为 1.51%,肺转移的发生与初诊年龄、临床分期、肿瘤生长方式、病理分级、神经侵犯、腹主动脉旁淋巴结转移无关 ($P>0.05$),而与肿瘤直径、病理类型、间质浸润深度、子宫体下段浸润、脉管瘤栓、盆腔淋巴结转移、宫旁或切缘阳性、术前血清肿瘤标志物异常有关 ($P<0.05$),肿瘤直径 $>4\text{cm}$ 、非鳞癌、盆腔淋巴结转移者更易发生肺转移。本研究中 24 例为早中期患者,仅 4 例为晚期患者。Ki 等^[6]对 56 例宫颈癌肺转移患者的回顾性研究中发现, I 期患者占 17.9%, II 期 51.8%, III 期 10.1%, IV 期 17.9%, 1.8% 分期不明,认为宫颈癌肺转移最常发生在 II 期, III~IV 期发生率减少。作者分析其原因可能与越来越多的早中期宫颈癌患者术后辅以放化疗,有的甚至进行多疗程全身化疗有关,过度治疗使患者免疫功能下降从而促进了肿瘤播散,以及对患者随访加强和随访技术的进步,提高了肺转移检出率。这提示肺转移不一定常见于宫颈癌晚期患者,也可发生在早期,

临床上不能单纯通过肿瘤分期预测发生肺转移的可能性大小。本研究中,28 例患者肺转移均发生在原发病治疗 1~5 年内。Kanthan 等^[7]的研究中也提到,从宫颈癌原发灶治疗到发现肺转移的平均检测时间间隔为 2~46 个月。故作者认为要重视宫颈癌治疗后发生肺转移

Table 1 Univariate analysis of prognostic factors in patients with pulmonary metastasis after treatment of cervical cancer

Factors	N	5-year survival rate (%)	χ^2	P
Age (years old)				
≤40	8	12.5	1.906	0.131
>40	20	10.0		
Clinical stage				
I b~II a	16	12.5	2.090	0.093
II b~III b	12	8.3		
Growth patterns				
Exophytic	11	9.1	2.546	0.101
Endogenous	17	11.8		
Pathological type				
SCC	24	12.5	5.178	0.023
Non SCC	4	0		
Differentiation degree				
G ₁ /G ₂	16	18.7	16.324	<0.001
G ₃	12	0		
Size of primary tumor (cm)				
≤4	8	25.0	12.633	0.030
>4	20	5.0		
Size of pulmonary metastasis (cm)				
≤3	24	12.5	4.691	0.023
>3	4	0		
Primary tumor treatment				
Mainly surgical	16	12.5	2.090	0.093
Chemoradiotherapy	12	8.3		

Note: SCC; squamous cell carcinoma.

Table 2 Multivariate analysis of prognostic factors in patients with pulmonary metastasis after treatment of cervical cancer

Factors	β	Wald	RR	95%CI	P
Pathological type	0.310	1.109	2.098	1.213~3.236	0.860
Differentiation degree	0.371	6.165	2.109	1.201~3.266	0.031
Size of primary tumor	0.249	2.310	1.229	0.438~2.047	0.698
Size of pulmonary metastasis	0.297	1.244	2.156	1.065~2.537	0.921

的问题,建议对原发病治疗后定期行肺部检查,以便及时发现肺转移,及早治疗。

3.2 TC/TP 方案化疗的疗效及不良反应分析

普遍认为,宫颈癌发生远处转移预后差,较少考虑手术治疗,而且这部分患者多有放疗史,转移灶局部放疗难以控制,故放疗的应用也受到限制。近年来,化疗作为一种主要的姑息性全身治疗方法日益受到重视。TP 方案化疗有效率高,是现阶段晚期及复发性宫颈癌一线联合化疗方案^[8]。Garces 等^[9]对 153 例接受 TC 方案化疗的晚期及复发性宫颈癌患者进行了研究,发现其有效率为 34.6%(CR 5.2%,PR 29.4%),平均随访 27.8 个月,中位总生存期为 10.63 个月,证实了 TC 方案可作为治疗晚期宫颈癌的一种有效且不良反应少的化疗方案。Lorusso 等^[10]的一项 Meta 分析纳入了 1181 例进行 TC/TP 方案化疗的晚期及复发性宫颈癌患者,研究发现两种化疗方案的有效率、中位无进展生存率及总生存率的差异均无统计学意义,表明 TC/TP 方案治疗晚期及复发性宫颈癌均有一定疗效。本研究结果显示,TC/TP 方案于宫颈癌治疗后肺转移的有效率(CR+PR)为 46.4%,疾病控制率(CR+PR+SD)为 60.7%,中位生存时间 18 个月,5 年生存率 10.7%,Ⅲ~Ⅳ级胃肠道反应、骨髓抑制及肾毒性发生率分别为 5.0%、15.0%、0,认为 TC/TP 方案有效且不良反应能耐受,与上述结论一致。而宋丹等^[11]在一项研究中对 52 例 TC 方案和 64 例 TP 方案化疗的晚期及复发性宫颈癌患者的疗效和不良反应进行了比较,发现两种方案疗效相当且 TC 方案可明显降低患者的胃肠道反应,住院时间短,患者依从性较高,比 TP 方案更易被患者接受,但该研究为回顾性研究,还需多中心、大样本的前瞻性研究来证实。

3.3 宫颈癌治疗后肺转移患者的预后相关因素

有研究显示,晚期宫颈癌患者 5 年生存率为 17%^[12]。本研究中,宫颈癌治疗后肺转移患者 2 年生存率为 46.4%,5 年生存率为 10.7%。单因素分析显示,患者年龄、临床分期、肿瘤生长方式及原发灶治疗方式均与肺转移患者的生存率无关($P>0.05$),而病理类型、分化程度、原发肿瘤大小、肺转移灶的大小与肺转移患者的生存率有关($P<0.05$)。多因素分析显示,仅宫颈癌的分化程度是肺转移患者预后的独立影响因素。Shiromizu 等^[13]的一项关于宫颈癌术

后肺转移的临床病理研究中发现,数目(1~3 个)、转移灶大小(平均大小 2.8cm)、没有淋巴结转移是肺转移患者的重要预后因素。舒桐等^[14]的研究认为,宫颈癌的病理类型、分化程度、肺转移的范围以及是否合并其他部位转移与 I a~II b 期宫颈癌肺转移患者的预后有关,并且宫颈癌的分化程度为预后的独立影响因素,与本研究结论相似。

综上所述,对于宫颈癌患者治疗后不能忽视肺转移发生的可能,包括早期宫颈癌患者。临床上应严密随访,争取做到早发现、早治疗。治疗方面,TC/TP 方案疗效明确且不良反应能耐受,可作为宫颈癌治疗后肺转移的一线化疗方案。由于这部分患者中,低分化患者化疗后预后较差,因此对于低分化患者尤应加强监测。

参考文献:

- [1] Murasawa H, Konno R, Okubo I, et al. Evaluation of health-related quality of life for hypothesized medical states associated with cervical cancer [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(22):9679-9685.
- [2] Beránek M, Drastíková M, Paulíková S, et al. Analysis of D1853N ATM polymorphism in radiosensitive patients with cervical carcinoma [J]. Acta Medica (Hradec Kralove), 2011, 54(3):111-116.
- [3] Kanthan R, Senger JL, Diudea D. Pulmonary lymphangitic carcinomatosis from squamous cell carcinoma of the cervix [J]. World J Surg Oncol, 2010, 11:107.
- [4] Zhu HR, Ma DH, Lu Q, et al. Clinical study on distant metastasis of cervical malignant tumor: a report of 37 cases [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2013, 20(19):1522-1524. [朱红荣, 马德花, 鲁强, 等. 宫颈癌远处转移 37 例临床分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(19):1522-1524.]
- [5] Zheng AW, Chen YQ, Fang J, et al. Clinicopathologic characteristics and risk factors for lung metastasis after radical hysterectomy in early-stage cervical cancer [J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2015, 3:204-209. [郑爱文, 陈雅卿, 方静, 等. 早期子宫颈癌术后肺转移的临床病理特征及危险因素分析 [J]. 中华妇产科杂志, 2015, 3:204-209.]
- [6] Ki EY, Lee KH, Park JS, et al. A clinicopathological review of pulmonary metastasis from uterine cervical cancer [J]. Cancer Res Treat, 2016, 48(1):266-272.
- [7] Kanthan R, Senger JL, Diudea D. Pulmonary lymphangitic

- carcinomatosis from squamous cell carcinoma of the cervix[J]. World J Surg Oncol, 2010, 3(8):107.
- [8] NCCN. Clinical practice guidelines in oncology—cervical cancer[EB/OL].http://www.nccn.org, 2016.
- [9] Garces ÁH, Mora PA, Alves FV, et al. First-line paclitaxel and carboplatin in persistent/recurrent or advanced cervical cancer; a retrospective analysis of patients treated at Brazilian National Cancer Institute[J]. Int J Gynecol Cancer, 2013, 23(4):743–748.
- [10] Lorusso D, Petrelli F, Coinu A, et al. A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer [J]. Gynecol Oncol, 2014, 133(1):117–123.
- [11] Song D, Kong WM. Feasibility of cisplatin/carboplatin plus paclitaxel for advanced or recurrent cervical cancer [J]. The Practical Journal of Cancer, 2016, 31 (3):421–424. [宋丹, 孔为民. 紫杉醇联合卡铂治疗晚期及复发性宫颈癌的可行性研究[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(3):421–424.]
- [12] Hirte H, Kennedy EB, Elit L, et al. Systemic therapy for recurrent, persistent, or metastatic cervical cancer; a clinical practice guideline[J]. Curr Oncol, 2015, 22(3):211–219.
- [13] Shiromizu K, Kasamatsu T. A clinicopathological study of postoperative pulmonary metastasis of uterine cervical carcinomas[J]. J Obstet Gynaecol Res, 1999, 25(4):245–249.
- [14] Shu T, Bai P, Zhang R, et al. Clinical analysis and prognostic factors in 106 patients with stage I a~II b cervical cancer with pulmonary metastasis [J]. Chinese Journal of Oncology, 2014, 36(9):703–707. [舒桐, 白萍, 张蓉, 等. 106例 I a~II b 期宫颈癌肺转移患者的临床特点和预后影响因素[J]. 中华肿瘤杂志, 2014, 36(9):703–707.]

作者/通讯作者校对文稿须知

作者/通讯作者自校拟发排校样稿,是期刊出版工作中不可缺少的重要环节,也是确保期刊质量的重要手段。特此重申,请作者/通讯作者务必按以下要求进行校对:

1. 首先全面校对全文,对编辑提出的校样稿中需特别注意校对及需补充的内容,必须予以改正或解释。

2. 所有需修改和补充的内容,均请用红笔将正确的字符书写清楚(避免使用不规范的汉字);必须改动的字符,直接在校样稿的空白处写出,所增删字数最好相符。

3. 文题、作者、单位名称、邮政编码、通讯作者等信息,务必确认无误。

4. 对正文文字(包括外文字母及大小写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等应认真细致逐一校对;请用规范的通用药品名称(不用商品名)和医学名词,认真核查并使用标准计量单位及药物剂量。

5. 参考文献缺项的部分,应按本刊规定的著录格式进行补充。请作者务必认真核实所引用文献是否正确,并核查正文中角码是否与文后所列参考文献序号对应。

6. 校对完毕请作者/通讯作者签名,并在规定的日期内将校样稿寄回编辑部。如有要求补充的资料,也需一并寄回。

7. 由于出版周期的限制,如作者/通讯作者不能在规定时间内校对寄回,请及时联系本刊编辑部说明原因,否则可能造成该文稿延期出版,或者取消刊发。

《肿瘤学杂志》编辑部