

196 例宫颈癌患者复发部位的预后意义

严晓春,李 玥,何飞燕,胡晓华

(上海交通大学医学院附属第九人民医院(北部),上海 201900)

摘要: [目的] 通过对不同复发部位宫颈癌患者的生存分析,探讨复发部位的临床预后意义。[方法] 回顾性分析上海交通大学医学院附属第九人民医院 2013 年 1 月至 2018 年 1 月 196 例原发性宫颈癌接受初始放疗或术后放疗后复发的患者病例资料。部分患者接受积极挽救性治疗(aggressive salvage therapy,AST),通过单纯或联合应用外科手术切除、转移灶切除、同步放化疗等措施清除复发肿瘤。统计分析复发形式、AST 率和生存结果。[结果] 复发形式包括单纯远处复发(59.7%)、混合复发(22.4%)、中央型复发(10.2%)和盆腔复发(7.6%)。单纯远处淋巴结和肺实质转移患者预后良好,占复发患者的 34.7%,单纯远处淋巴结和肺实质转移的患者中 77.9%接受了 AST 治疗,且 5 年生存率最高(40.1%)。[结论] 不同复发部位的宫颈癌患者预后不尽相同,其中单纯远端淋巴结和肺实质转移患者接受 AST 治疗后预后良好,但仍需要大规模前瞻性研究来进一步证实。

关键词: 宫颈癌;复发部位;预后;挽救性治疗

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2021)01-0031-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2021.01.B007

Prognostic Significance of Recurrent Sites in 196 Cases with Cervical Cancer

YAN Xiao-chun, LI Yue, HE Fei-yan, HU Xiao-hua

(The Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine (North), Shanghai 201900, China)

Abstract: [Objective] To analyze the relationship between recurrence sites and clinical outcomes in cervical cancer patients. [Methods] The clinical data of 196 patients with primary cervical cancer who received initial or postoperative radiotherapy in the Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai JiaoTong University Medical School from January 2013 to January 2018 were analyzed retrospectively. The relapsed patients were treated with aggressive salvage therapy (AST) to remove the recurrent tumors by surgical resection, metastasis resection, concurrent radiotherapy and chemotherapy. The recurrence pattern, AST rate, pattern and survival outcome were analyzed. [Results] The recurrence patterns included simple distant recurrence(59.7%), mixed recurrence (22.4%), central recurrence(10.2%) and pelvic recurrence(7.6%). Patients with simple distant lymph node and pulmonary metastases accounted for 34.7% of all relapsed patients, 77.9% of whom received AST with the highest 5-year survival rate(40.1%). [Conclusion] The prognosis of cervical cancer patients with different recurrence sites is different. The prognosis of patients with simple distal lymph node and lung metastases is good after AST. Large scale prospective studies are still needed for further confirmation.

Subject words: cervical cancer; recurrent site; prognostic; salvage therapy

宫颈癌是女性生殖系统常见的肿瘤^[1]。随着医疗技术发展,包括手术、放疗和同步放化疗(concurrent chemoradiation therapy, CCRT)的治疗手段已显出富有前景的疗效,但 20%~40% 患者最终会复发^[2-3]。而初始治疗无效或初始治疗后复发的患者由于缺乏有效的挽救性治疗,预后较差^[4]。一般认为肿瘤的远

处复发大部分都不可治愈。在宫颈癌中,约 60% 复发为远处复发^[5],治疗效果差。患者一般接受姑息化疗或放疗来减轻症状。中央型复发患者中,盆腔脏器切除术的有效率约 50%,然而由于并发症和死亡率较高,导致此类手术在局部复发患者中使用受限^[2,6-7]。除了盆腔清扫术,各种挽救性治疗包括盆腔内病灶再放疗或远处转移,如腹股沟淋巴结(inguinal lymph nodes, ILNs), 主动脉旁淋巴结(para-aortic lymph nodes, PALNs)和锁骨上淋巴结(supraclavicular lymph

通信作者: 胡晓华,主治医师,硕士;上海交通大学医学院附属第九人民医院(北部)肿瘤科,上海市宝山区漠河路 280 号(201900); E-mail:jjccx578@163.com

收稿日期: 2020-04-23; **修回日期:** 2020-05-25

nodes, SCLNs)的靶区导向放疗,仅可以轻度改善患者生存期^[5,8-10]。另一些研究显示外科手术再切除转移病灶可以明显提高挽救治疗成功率,甚至可治愈^[11-12]。姑息治疗的目的是缓解症状,而积极挽救性治疗(aggressive salvage therapy, AST)的目的是通过外科手术或/和放疗、化疗结合清除复发的肿瘤;但考虑患者生存获益,AST不作为复发宫颈癌标准治疗方式^[2,7,13]。本研究回顾性分析上海交通大学医学院附属第九人民医院 2013~2018 年 5 年间复发宫颈癌患者的临床数据和生存结果,旨在为临床医生提供针对复发宫颈癌患者的 AST 个体化治疗相关依据。

1 资料与方法

1.1 基本资料

回顾性分析 2013 年 1 月至 2018 年 1 月宫颈癌患者 1131 例的临床资料,排除未接受治疗、合并其他肿瘤或临床病理学资料不完整的患者,共 196 例接受初始放疗或手术后辅助放疗的复发宫颈癌患者纳入本研究。本研究所有患者均符合 2009 国际妇产科联盟(FIGO)诊断标准,FIGO 分期 I B~IV A,组织学特征包括鳞状细胞癌、腺癌或腺样鳞状细胞癌。收集患者临床病理学资料,如年龄、肿瘤分期、肿瘤大小、初始治疗方法、总生存期和复发后生存期^[14]。

1.2 初始治疗

根治性子宫切除术作为 FIGO I B1~II A2 期患者的标准治疗方案,排除因有严重合并症或重要脏器功能较差而不能耐受手术的患者。当外科活检标本病理学检查提示高危或中危复发风险时,采用手术后辅助放疗。初始放疗或 CCRT 作为局部高级别宫颈癌(FIGO II B~IV A 期)和早期肿瘤(FIGO I B1~II A2))而不适合手术治疗患者的标准治疗方案。同步化疗方案为放疗期间 3 周 1 次 TP 方案(紫杉醇

135~175mg/m²、顺铂 75mg/m²,3 个周期)。近距离放射疗法(brachytherapy, BT)用于接受初步放疗患者完成外照射放疗(external beam radiotherapy, EBRT)后治疗。

1.3 复发检测

患者在治疗后 2 年内每 3 个月和之后 3 年内每半年接受体格检查、细胞学检查、胸部 X 射线影像学检查和盆腔 CT 检查。PET/CT 检查仅用于初始诊断和疾病复发时评估患者肿瘤负担,不用于研究期间分期和再分期。复发定义为出现临床、影像学或组织学疾病证据,或 3 月内随访 CT 显示局部病灶扩大 20%以上。复发形式分为以下四种:中央型复发(子宫颈或阴道残端)、盆腔复发(盆腔淋巴结或盆腔壁)、单纯远处复发和混合复发。且参考近期一项国外研究进一步将单纯远处复发分组,将单纯远处淋巴结复发和肺实质复发分为 DO-A 组,肝脏复发、远处淋巴结+肺实质复发、骨复发、腹膜和外阴复发分为 DO-B 组^[14]。

1.4 积极挽救性治疗

积极挽救性治疗是指通过单独或联合应用局部复发病灶外科再切除、转移病灶外科切除或转移病灶导向放疗来清除复发肿瘤的挽救性治疗。所有 AST 方案均包括放疗和手术治疗后采用紫杉醇(135~175mg/m²)和顺铂(75mg/m²)系统性化疗。对于可再切除的中央型肿瘤患者,根据医生临床判断进行盆腔脏器切除术或单纯/根治性子宫切除术进行根治性/姑息性治疗。转移病灶切除术根据肿瘤位置和再切除可能性进行。当肿瘤病灶小且位于之前放疗区域,使用再放疗治疗。表 1 列出不同肿瘤复发位置 AST 的治疗方案(Table 1)。

1.5 随访

所有患者均进行随访,复发时间(time to recurrence, TTR)定义为诊断至首次复发的时间。总生存

Table 1 Patterns of recurrence and corresponding aggressive salvage therapy

Recurrence pattern	Tumor site	Aggressive salvage therapy
Central	Vaginal vault, cervix, uterus	Pelvic exenteration or hysterectomy, re-irradiation (BT, SBRT, IMRT)
Pelvic	Pelvic lymph node, pelvic side wall	Reirradiation (SBRT, IMRT)
Distant	Distant lymph nodes	Volume-directed RT
	Lung parenchyma	Metastasectomy or volume-directed RT
	Liver	Metastasectomy or volume-directed RT
	Bone	Volume-directed RT
	Peritoneum	Metastasectomy
	Vulva	Volume-directed RT

Notes: BT: Brachytherapy; SBRT: Stereotactic body radiation therapy; IMRT: Intensity modulated radiation therapy.

期(overall survival, OS)指初次诊断或首次复发至死亡时间, OS2 指首次复发至死亡时间。所有病例均采用电话随访与门诊复查相结合的方式, 随访截止日期为 2018 年 1 月 1 日。随访期间失访 6 例, 随访率为 96.93%。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 16.0 软件对数据进行统计学分析。采用 Kaplan-Meier 方法, Log-rank 检验和多因素 Cox 回归模型确定每组患者的 OS2 分布和差异, 并确定复发性宫颈癌患者的预后因素。使用线性关联检验比较每组接受 AST 的患者比例。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

196 例宫颈癌复发患者初次诊断时平均年龄为 (53.6±17.5) 岁, 首次复发平均年龄为 (55.1±17.3) 岁。平均 TTR 为 (11.8±9.5) 个月, 首次复发后平均随访时间为 (78.6±29.5) 个月。诊断时为 FIGO II 期 (55.6%), 其中 I B 期占 16.8%, III 期 21.4%, IV A 期 6.1%。组织学分型以鳞状细胞癌组织学特征为主 (78.1%), 腺癌 13.8%, 腺样鳞状细胞癌 8.2%。73% 患者初始治疗为放疗, 其余患者为手术辅助放疗。在 196 例患者中, 59.7% 为单纯远处复发, 10.2% 为中央型复发, 7.6% 为盆腔型复发, 22.4% 为混合型复发 (Table 2)。

2.2 生存分析

全组患者中 5 年 OS2 为 20.7%, 中位生存期为 21.3 月。Kaplan-Meier 生存曲线显示不同复发部位患者生存结果不同 (Figure 1)。中央型复发和 DO-A 组预后相对较好, 其他组预后相对较差。预后良好组和预后较差组患者间 5 年 OS2 存在显著性差异 (49.7% vs 15.5%, P<0.01)。

DO-A 组接受 AST 治疗的比例最高 (77.9%, 53/

68), 其次为中央型复发 (50.0%, 10/20)、混合复发 (47.7%, 21/44)、盆腔复发 (33.3%, 5/15) 和 DO-B 复发 (30.6%, 15/49) (Table 3)。5 年 OS2 最高的为 DO-A 组, 其次为中央型, 而盆腔、混合型和 DO-B 型 5 年 OS2 相似。经调整年龄、TTR 和初始治疗方案后的多因素 Cox 回归分析显示 DO-A 组复发患者和中央型复发患者死亡风险相似; 而盆腔、DO-B 组和混合复发的患者死亡风险明显高于中央型复发患者 (Table 3)。

Table 2 Patient recurrence patterns

Recurrence patterns	N(%)
Central	20(10.2)
Pelvic	15(7.6)
Distant only	117(59.7)
Do-A	68(34.7)
Distant lymph nodes	57(29.1)
Lung parenchyma	11(5.6)
Do-B	49(25.0)
Liver	15(7.6)
Distant lymph nodes & lung parenchyma	11(5.6)
Bone	10(5.1)
Peritoneum	9(4.6)
Vulva	4(2.0)
Combined	44(22.4)

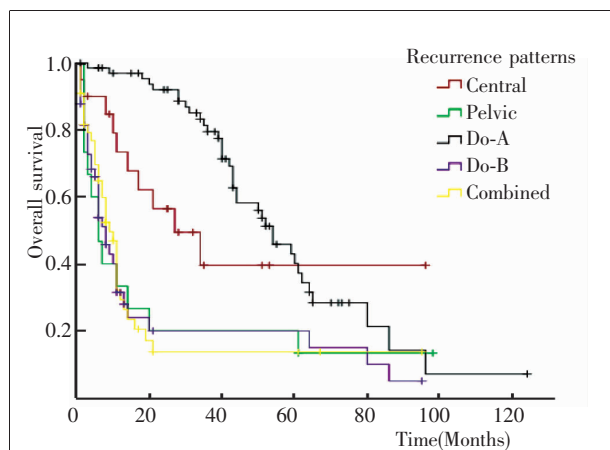


Figure 1 Kaplan-Meier curves of overall survival according to pattern of recurrence

Table 3 Aggressive salvage therapy and survival outcomes of pattern of recurrence patients

Variable	Central	Pelvic	DO-A	DO-B	Combined
Patients	20	15	68	49	44
Patients receiving AST	10	5	53	15	21
Median OS2 (months)	23.5	17.5	39.7	11.6	11.9
5-year OS2 rate(%)	38.5	13.3	40.1	14.3	13.7
HR(95%CI)	1.00(0.67~1.74)	2.78(1.39~4.58)	0.79(0.56~1.42)	2.39(1.16~4.47)	2.47(1.19~4.61)

2.3 不良反应

接受 AST 治疗相关的不良反应发生率和死亡率相对较低。严重消化道毒性(包括肠穿孔、出血、吞咽困难、瘘管和肠梗阻)的发生率为 0~11.3%(Table 4)。大多数患者(89%, 130/146)死亡原因与疾病进展有关, 共 6 例患者死亡与 AST 有关, 其中放疗相关死亡 3 例, 辅助化疗导致感染死亡 2 例, 1 例与盆腔脏器清除术有关。

3 讨论

本研究显示, 单纯远处淋巴结或单纯肺实质转移(DO-A 组)比其他组转移复发患者拥有更长的总生存期。长期以来的观点认为远处转移的患者均预后较差^[6], 大部分远处转移的患者常选择接受系统化疗或参加临床试验, 仅少数严格选择的远处转移患者接受 AST 治疗^[4, 15]。一些国内外临床研究的患者选择标准并不明确, 因此可能会排除一些受益于 AST 治疗的患者。本研究显示, 远处复发的宫颈癌患者对 AST 治疗的反应不尽相同, 不同部位复发的宫颈癌患者对 AST 治疗结果不同。

本研究中, DO-A 组患者占总研究患者约 34.7%, 5 年 OS2 率为 40.1%, 与中央型复发患者类似(5 年 OS2 率为 38.5%)。DO-A 组患者的比例可影响临床研究中复发宫颈癌患者的生存统计结果。前期放疗后再复发盆腔肿瘤是系统化疗的不良预后指标^[14, 16]。其他解剖学因素如肿瘤部位、大小和远处转移数量均可影响 AST 治疗的效果^[5, 17]。本研究发现 DO-A 组患者接受 AST 治疗的比例最高, 且有较好的预后, 表明远处转移部位在复发宫颈癌患者治疗中具有重要作用。

在远处淋巴结转移中, 主动脉旁淋巴结转移提示原发宫颈癌和复发宫颈癌患者对 AST 治疗良好反应^[7, 18]。而主动脉旁淋巴结的局部治疗通常无效, 因此主动脉旁淋巴结转移被认为是全身性疾病。然而, 近期发展起来的成熟放疗技术, 如 SBRT 提高剂量放疗, 主动脉旁淋巴结复发的宫颈癌患者的生存率可达 50%^[5, 18]。尽管转移至锁骨上淋巴结或纵膈淋巴结被认为是肿瘤播散引起, 但这些肿瘤通常对放疗也有反应, 且有良好预后。一些研究显示, 合并

Table 4 Morbidity and mortality related to AST

Recurrence patterns	Patients receiving AST	Severe gastrointestinal toxicity related to AST	Death related to AST
Central	10	1(10.0)	1(10.0)
Pelvic	5	0	0
DO-A	53	6(11.3)	3(5.7)
DO-B	15	1(6.7)	1(6.7)
Combined	21	2(9.5)	1(4.8)

或不合并主动脉旁淋巴结的锁骨上淋巴结复发患者接受单纯放疗或联合化疗的 5 年生存率为 20%~30%, 表明一些远处淋巴结复发的患者(包括 SCLNs 和 PALNs)应该可以接受局部区域疾病的局部放疗^[4]。本研究显示远处淋巴结转移患者接受放疗后辅助化疗的 5 年 OS2 率达 40.1%左右, 与以上研究相符^[14]。

单纯肺实质转移患者同样适合 AST 治疗。复发宫颈癌患者接受肺转移灶切除手术、并辅以化疗, 5 年生存率达 46%^[11]。另有研究报道, 多发肺转移患者接受转移灶切除术有效率大于 50%^[12]。尽管以上均为回顾性研究, 但表明肺实质转移灶切除术可以提高复发宫颈癌患者的生存率。本研究也发现宫颈癌复发肺实质转移患者接受 AST 治疗的 5 年复发后生存率为 40%左右, 与前期研究相符。

综上, 本研究表明不同部位远处复发宫颈癌患者的生存不同, 单纯远处淋巴结或单纯肺实质转移组显示出比其他组更好的总体生存期; 也表明复发部位可能影响 AST 应用, 是远处复发宫颈癌患者重要的预后因素。但由于本研究为回顾性研究, 仍需进一步研究解释复发宫颈癌患者间异质性原因。

参考文献:

- [1] 乔友林, 赵宇倩. 宫颈癌的流行病学现状和预防[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2015, 11(2): 1-6.
Qiao YL, Zhao YQ. Epidemiology and prevention of cervical cancer [J]. Chinese Journal of Obstetrics & Gynecology and Pediatrics(Electronic Edition), 2015, 11(2): 1-6.
- [2] Kwon J, Eom KY, Kim YS, et al. The prognostic impact of the number of metastatic lymph nodes and a new prognostic scoring system for recurrence in early-stage cervical cancer with high risk factors: a multicenter cohort study (KROG 15-04)[J]. Cancer Res Treat, 2018, 50(3): 964-974.
- [3] He XL, Liu J, Xiao L, et al. Cisplatin-based chemotherapy with or without bevacizumab for chinese postmenopausal women with advanced cervical cancer: a retrospective observational study[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 381.

- [4] Komsan T, Narudom S, Chumnan K, et al. Extended-field radiotherapy for locally advanced cervical cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 10(10): CD012301.
- [5] Monk BJ, Tewari KS. Evidence-based therapy for recurrent cervical cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(25): 2687–2690.
- [6] Chao A, Lin CT, Lai CH. Updates in systemic treatment for metastatic cervical cancer [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2014, 15(1): 1–13.
- [7] 苗政, 张福泉. 宫颈癌放射治疗进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2017, 44(18): 899–902.
Miao Z, Zhang FQ. Progress on radiotherapy for cervix cancer[J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2017, 44(18): 899–902.
- [8] Zolciak-Siwinska A, Bijok M, Jonska-Gmyrek J, et al. HDR brachytherapy for the reirradiation of cervical and vaginal cancer: analysis of efficacy and dosage delivered to organs at risk[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(1): 93–97.
- [9] Jeon W, Koh HK, Kim HJ, et al. Salvage radiotherapy for lymph node recurrence after radical surgery in cervical cancer[J]. *J Gynecol Oncol*, 2012, 23(3): 168–174.
- [10] Karunya RJ, Tharani P, John S, et al. Role of functional magnetic resonance imaging derived parameters as imaging biomarkers and correlation with clinicopathological features in carcinoma of uterine cervix[J]. *J Clin Diagn Res*, 2017, 11(8): XC06–XC11.
- [11] Li HR, Wu XH, Cheng X. Advances in diagnosis and treatment of metastatic cervical cancer[J]. *J Gynecol Oncol*, 2016, 27(4): e43.
- [12] Shimura K, Mabuchi S, Yokoi T, et al. Utility of serum squamous cell carcinoma antigen levels at the time of re-current cervical cancer diagnosis in determining the optimal treatment choice[J]. *J Gynecol Oncol*, 2013, 24(4): 321–329.
- [13] Kim TH, Kim MH, Kim BJ, et al. Prognostic importance of the site of recurrence in patients with metastatic recurrent cervical cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 98(5): 1124–1131.
- [14] Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer: the open-label randomized phase III trial JCOG0505[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(19): 2129–2135.
- [15] Tewari KS, Sill MW, Monk BJ, et al. Prospective validation of pooled prognostic factors in women with advanced cervical cancer treated with chemotherapy with/without bevacizumab: NRG Oncology/GOG study[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(24): 5480–5487.
- [16] Qiu JT, Abdullah NA, Chou HH, et al. Outcomes and prognosis of patients with recurrent cervical cancer after radical hysterectomy[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 127(3): 472–477.
- [17] Liu X, Wang W, Meng Q, et al. Extended-field intensity-modulated radiation therapy combined with concurrent chemotherapy for cervical cancer with para-aortic lymph nodes metastasis[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2019, 49(3): 263–269.
- [18] Charakorn C, Thadanipon K, Chaijindaratana S, et al. The association between serum squamous cell carcinoma antigen and recurrence and survival of patients with cervical squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 150(1): 190–200.