

Ib1-IIa2 期子宫颈癌术后辅助治疗方法比较的队列研究

杨春燕* 禹莲香 龙爱娥

怀化市肿瘤医院妇科 湖南怀化 418100

【摘要】目的：通过子宫颈鳞状细胞癌术后队列研究，探讨 Ib1-IIa2 期子宫颈鳞状细胞癌术后不同辅助治疗方法的临床治疗效果以及不良反应，指导其术后辅助治疗方案的选择。方法：选取 2018 年 1 月至 2019 年 1 月 120 例经广泛性子宫切除+盆腔淋巴结清扫术后具有中危因素的 Ib1-IIa2 期子宫颈鳞状细胞癌患者，将其随机分为化疗组（60 例）与放疗组（60 例），比较两组在治疗过程中以及治疗结束后 12 月患者不良反应的发生率，治疗 12 个月后的复发率及转移率、无瘤生存率。结果：两组在治疗过程中放疗组消化道反应、骨髓抑制、肝功能异常低于化疗组（ $P < 0.05$ ），随访 12 个月转移及复发率、无瘤生存率两组无明显差异（ $P > 0.05$ ），化疗组下肢水肿发生率较放疗组低，差异有显著性（ $P < 0.05$ ）。结论：单纯化疗和同步放化疗疗效相当，对于既往认为具有中危因素术后需补充放射治疗的 Ib1-IIa2 期子宫颈鳞状细胞癌患者可以选择单纯化学治疗。

【关键词】 Ib1-IIa2 期；宫颈鳞状细胞癌；术后辅助治疗；队列研究

A cohort study comparing postoperative adjuvant treatment methods for stage Ib1-IIa2 cervical cancer

Yang Chunyan, Yu Lianxiang, Long Aie (Department of Gynecologic Oncology, Huaihua Cancer Hospital, Hunan 418000, China)

【Abstract】Objective: Through the cohort study after surgery for cervical squamous cell carcinoma, to explore the clinical therapeutic effects and adverse reactions of different adjuvant treatment methods after surgery for stage Ib1-IIa2 cervical squamous cell carcinoma, and to guide the selection of adjuvant treatment schemes after surgery. Method: 120 patients with stage Ib1-IIa2 cervical squamous cell carcinoma who underwent extensive hysterectomy and pelvic lymph node dissection from January 2018 to January 2019 with moderate risk factors were randomly divided into a chemotherapy group (60 cases) and a radiotherapy group (60 cases). The incidence of adverse reactions, recurrence rate, metastasis rate, and tumor free survival rate during and after 12 months of treatment were compared between the two groups. Results: The gastrointestinal reaction, bone marrow suppression, and liver function abnormalities in the radiotherapy group were lower in the two groups during the treatment process ($P < 0.05$). The aforementioned symptoms disappeared in the two groups at 12 months after the end of treatment; the rate of metastasis and recurrence was followed up for 12 months. There was no significant difference in tumor-free survival rate between the two groups ($P > 0.05$). The incidence of lower limb edema in the chemotherapy group was lower than that in the radiotherapy group, and the difference was significant ($P < 0.05$). Conclusion: The efficacy of chemotherapy alone and concurrent radiotherapy and chemotherapy is equivalent. For patients with stage Ib1-IIa2 cervical squamous cell carcinoma who were previously considered to have moderate risk factors and require supplementary radiation therapy after surgery, chemotherapy alone can be chosen.

Key words: Ib1-IIa stage; cervical squamous carcinoma; auxiliary treatment after treatment; cohort study

宫颈癌发病率在全球女性恶性肿瘤中位居第四位，也是全世界女性因癌症死亡的第四大原因，严重威胁妇女健康^[1]。手术是早期宫颈癌患者的主要治疗策略之一，术后具有危险因素患者的局部复发及远处转移率高，为减少术后复发、转移，有复发危险因素的本 Ib1-IIa2 期宫颈癌患者术后仍需要接受辅助性治疗。本文主要研究存在复发中危因素的 Ib1-IIa2 期宫颈癌根治术后行辅助单纯化疗和同步放化疗的不良副反应及疗效，以指导治疗方案的选择。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2019 年 1 月期间我院连续治疗的 120 例 Ib1-IIa2 期子宫颈癌行了广泛性子宫切除术+盆腔淋巴结清扫术的患者。纳入标准：

①初次发病确诊为宫颈癌，临床分期为 Ib1-IIa2 期（FIGO 2009 分期标准）；②未合并其他恶性肿瘤；③术后经病理检查确诊为子宫颈鳞状细胞癌，存在中危因素（肿瘤大小、间质浸润、淋巴脉管间隙浸润、分化程度）；④无放疗禁忌症。排除标准：①既往接受宫颈癌手术术后相关治疗的患者；②存在切缘阳性、盆腔淋巴阳性、宫旁浸润高危因素的患者；③随访丢失的患者。本研究经医院伦理委员会批准，患者均知情同意，收集的患者资料均隐去患者姓名等能表明患者身份的信息。根据纳入和排除标准，本研究共纳入 120 例宫颈鳞癌患者，年龄 26~70 岁，平均（41.3 ± 3.4）岁，将患者随机分为化疗组与放疗组，两组患者的临床病理特征比较差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），具有可比性，见表 1。

表 1 两组患者的临床病理特征[例(%)]

Tab.1 Clinicopathological characteristics of patients in two groups[samples (%)]

Clinicopathological characteristics	Strata	Groups (n=120)		χ^2	P value
		Radiotherapy (n=60)	Chemotherapy (n=60)		
Age (years)	≤45	27	29	0.033	0.85
	>45	33	31		
Stage	I b1	21	19	0.191	0.979
	II b2	11	12		
	II a1	18	18		
	II a2	10	11		
Tumor diameter (cm)	<4	39	37	0.144	0.705
	≥4	21	23		
Cell differentiation	Low	31	33	0.134	0.714
	Middle / high	29	27		
Cervical interstitial infiltration	Superficial or middle layer	39	35	0.564	0.453
	Deep layer	21	25		
Lymphatic vascular infiltration	Negative	28	31	0.300	0.584
	Positive	32	29		

表 2 两组治疗期间不良反应发生率的比较[例(%)]

Tab.2 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups during treatment[samples (%)]

Aadverse reactions	Groups		χ^2	P value
	Radiotherapy (n=60)	Chemotherapy (n=60)		
Gastrointestinal	39 (65.00)	55 (91.66)	12.571	<0.01
Myelosuppression	43 (71.66)	57 (95.00)	11.761	<0.01
Abnormal functions of liver and kidney	8 (13.33)	17 (28.33)	4.093	0.043
Radiation enteritis	14 (23.33)	0		
Radiation cystitis	8 (13.33)	0		
Radiation dermatitis	9 (15.00)	0		

表 3 治疗结束后 12 个月两组患者不良发生率 and 复发率的比较[例(%)]

Tab.3 Comparison of the adverse incidence and recurrence rate between two groups 12 months after treatment [samples (%)]

Terms	Groups		χ^2	P value	
	Radiotherapy (n=60)	Chemotherapy (n=60)			
Recurrence	3 (5.00)	2 (3.33)	0.209	0.648	
Lower lib edema	12 (20.00)	4 (6.66)	4.615	0.032	
Tumor-free survival	57 (95.00)	58 (96.66)	0.209	0.648	
Radiation enteritis	8 (13.33)	0			
Radiation cystitis	5 (8.33)	0			
Radiation dermatitis	0	0			
Abnormal functions of	5 (21.73)	12 (32.43)	0.358	0.549	
liver and kidney	1-2 级	5	11	0.463	0.496
	3-4 级	0	1	0.632	0.426
Recurrence	1	1	0.119	0.729	

1.2 研究方法

化疗组患者于手术结束后第 14 天化疗, 具备一个危险因素化疗 3 疗程, 2 个以上危险因素化疗 6 疗程, 具体的术后化疗方案如下: 多西他赛 75mg/m², 第 1 天静滴 2h, 顺铂 70 mg/m², 第 2 天静脉点滴 1h。放疗组患者于手术结束后 40 天之内进行放疗+顺铂周疗, 具体的术后放化疗方案如下: 盆腔大野外照射放疗, DT200cGy/次, 连续 23 次, 连续 5 次放疗后休息 2 天; 顺铂 40 mg/m², 一周 1 次静滴, 4-6 次。

1.3 观察指标

记录两组治疗过程中消化道反应、骨髓抑制、肝功能损害、放疗毒副反应指标。治疗结束后 12 个月肿瘤复发及转移、无瘤生存率等指标。按欧洲癌症研究和治疗组织的毒性标准评定化疗毒副反应(骨髓抑制及消化道反应)、放疗毒副反应(放射性膀胱炎、放射性肠炎、放射性皮炎)。

1.4 随访方式

治疗结束后每三月随访一次, 本研究随访期为 12 个月, 患者死亡后即终止随访, 所有患者均得到有效随访。随访方式为电话随访或门诊随访。

1.5 质量控制

观察指标由两名研究者分别进行查找记录, 两名研究者记录不一致时, 经商议讨论后由通讯作者决定最终的记录。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料用均数 ± 标准差表示, 组间比较用 t 检验。非正态分布的计量资料用中位数(四分位间距)表示, 组间比较用秩和检验。计数资料用百分比表示, 组间比较用 χ^2 检验。检验水平 $\alpha = 0.05$, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗过程中两组患者不良反应发生率的比较

如表 2 所示, 两组在治疗过程中放疗组消化道反应、骨髓抑制、肝功能损害发生率均低于化疗组 ($P < 0.05$), 差异有显著性。放疗组出现放疗所特有的不良反应如放射性皮炎 9 例(1 级 6 例、2 级 2 例、3 级 1 例)、放射性肠炎 14 例(1 级 10 例、2 级 4 例)、放射性膀胱炎 8 例(1 级 6 例、2 级 2 例), 而化疗组无以上放疗毒副反应。

2.2 治疗结束后 12 个月两组患者不良反应发生率和复发率的比较

治疗结束后 12 个月两组消化道反应、骨髓抑制、肝功能损害都恢复正常。放疗组放射性肠炎 8 例(1 级 4 例、2 级 2 例、4 级 2 例), 其中发生小肠梗阻穿孔 1 例, 反复便血致重度贫血 1 例; 1 级放射性膀胱炎 5 例; 阴道纤维化 21 例。两组随访 12 个月放疗组复发 3 例(1 例肺部转移, 1 例锁骨上淋巴结转移, 1 例盆腔复发), 化疗组复发 2 例(2 例均为盆腔复发), 两组比较复发转移率无显著性差异, 见表 3。放疗组复发的 3 例接受化疗, 2 例疾病进展, 1 例疾病稳定; 化疗组复发的 2 例接受放射治疗, 1 例疾病缓解, 1 例疾病稳定; 至研究结束两组无死亡病例。

讨论

早期宫颈癌的主要治疗方式之一是手术治疗, I B1 ~ II A 期宫颈癌

术后复发率高达 10% ~ 20%^[2], 术后辅助治疗能够明显降低患者局部复发及延长总生存。2009 年 NCCN 指南推荐对于存在高危因素的患者实施术后辅助盆腔放疗+顺铂为基础的同步化疗为 1 类证据。吉维等^[3]回顾分析 2007 年-2016 年间收治的包含中危因素的 323 例宫颈癌术后患者, 发现术后未行辅助治疗者复发转移率高达 92.3%, 认为术后伴中危因素患者辅助治疗是必要的, 而对于术后病理提示中危因素的宫颈癌患者, 选择何种治疗方式适宜尚有争议^[4, 5], 目前较多研究均集中在比较同步放化疗与放疗的疗效, 而探究单纯化疗作用的研究较少^[6]。因此, 本文主要研究观察存在复发中危因素的 I b1- II a2 期宫颈癌根治术后行辅助单纯化疗和同步放化疗的不良反应及疗效。

国外有研究显示, 对于宫颈癌术后有中危和(或)高危复发因素的患者术后辅助化疗, 术后接受辅助化疗与同步放化疗步放化疗具有相似的疗效, 但不良反应发生情况不同^[7, 8, 9]。唐秋等^[10]一项关于宫颈癌术后单纯化疗和放疗对中危因素患者疗效的研究中发现化疗组的 3 年无瘤生存期达 96.3%, 肠道不良反应明显低于放疗组。本研究中, 化疗组患者手术治疗后辅助多西他赛+顺铂化疗, 放疗组患者手术治疗后辅助盆腔外照射放疗+顺铂同期化疗, 两组在治疗过程中化疗组胃肠道反应、骨髓抑制、肝功能异常的发生率显著高于放疗组 ($P < 0.05$), 放疗组辅助顺铂化疗, 主要用于增加放疗的敏感性, 提高放疗疗效, 使用剂量小, 不良反应发生率没化疗组高; 在治疗结束后 12 个月两组胃肠道反应、骨髓抑制、肝功能异常均恢复正常, 随访 12 个月两组复发转移率、无瘤生存率无差异, 提示两组疗效相当, 化疗组近期不良反应较放疗组明显, 但都可控制, 远期不良反应低于放疗组。但本研究随访时间短, 无法评估两种化疗方案对长期生存率的影响, 可继续进行随访, 观察两种化疗方式对长期生存率的影响。

放疗在术后有危险因素宫颈癌患者治疗中的作用已得到广泛认可, 但放疗会导致阴道缩窄、卵巢功能丧失, 放疗还可能致放射性直肠炎、放射性膀胱炎等并发症^[11]。早期宫颈癌患者行根治性子宫切除术后, 盆腔解剖位置发生改变, 小肠位置下移及粘连等进一步增加了放射性肠炎、放射性膀胱炎、淋巴水肿等发生率, 保留卵巢的年轻患者会影响卵巢功能, 放疗导致的不良反应会持续时间长或伴随终生。由于早期宫颈癌患者年龄趋于年轻化, 处于性活跃期, 手术后补充化疗能避免放疗对于卵巢的照射, 可保留卵巢及阴道功能, 利于心理及生理的健康。Jung 等^[12]的研究认为对于 I B~ II A 期宫颈癌患者, 术后辅助化疗长期并发症发生率较低, 疗效与辅助放疗相似。本研究中放疗所引起的并发症如放射性肠炎、放射性膀胱炎、阴道纤维化、下肢水肿等并发症在治疗结束后 12 月仍存在, 放疗组下肢水肿较化疗组重, 且有 1 例发生小肠梗阻穿孔, 1 例放射性肠炎反复便血致贫血, 严重影响患者生活质量, 提示放疗组的远期不良反应较化疗组严重, 与文献报道相符合。

温宏武等^[13]一项关于 137 例 I b1- II a2 期宫颈癌术后有危险因素进行辅助治疗的研究中, 得出单纯化疗与放疗相比较, 5 年生存率分别为 88.6% 和 89.7%, 两组比较差异无统计学意义 ($P = 0.455$)。Takekuma 等^[14]

回顾性分析得出术后行同步放化疗与单纯行化疗的 4 年无瘤生存率分别为 71.7% 和 68.3% ($P > 0.05$), 4 年总生存率分别为 76.0% 和 82.7% ($P > 0.05$), 该研究指出两者预后生存结果无明显差异。本研究随访 12 个月, 化疗组与放疗组复发率分别为 3.33% 和 5.00% ($P > 0.05$), 无瘤生存率分别为 96% 和 95% ($P > 0.05$), 两者之间无显著性差异, 在一定程度上反映两者生存率相当, 但本研究随访时间较短, 无法评价患者的长期生存率。

综上所述, 对于术后病理存在中危因素的患者单纯给予化疗, 在短期内可以达到与放疗相媲美的临床效果。同时, 还能让患者免受因放疗带来的诸多严重影响近远期生活质量的并发症, 如放射性肠炎、放射性膀胱炎、阴道纤维化、下肢水肿、直肠阴道瘘、阴道膀胱瘘等, 特别对于年轻且需保留卵巢的患者及无放疗设备的医院, 在保障临床治疗效果的前提下, 化疗可能是更合适的一种补充治疗的方法, 本研究随访时间短, 缺乏远期的无进展发生生存率分析, 尚需延长随访期进行跟进调查。

参考文献:

- [1]Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68 (6) : 394-424.
- [2]周文毓, 惠宁, 张建平. 多种新辅助治疗方法对 I B2~II A 期宫颈癌患者的疗效及预后影响[J]. *实用妇产科杂志*, 2015, 31 (4) : 303-307.
- ZHOU WY, HUI N, ZHANG JP. Comparison of Clinical Efficacy and Outcomes of Multiple Neoadjuvant Treatments for Patients with Stage I B2 - II A Cervical Cancer. *Journal of Practical Obstetrics and Gynecology*, 2015, 31 (4) : 303-307.
- [3]吉维, 冉立, 常建英, 等. 不同治疗方式对术后伴中危因素 I - II A 期宫颈癌预后影响[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2019, 28 (5) : 358-363.
- Ji W, Ran L, Chen J, JIAN Y, et al. Effect of different therapeutic methods on survival of stage I - II A cervical cancer patients complicated with postoperative intermediate risk factors[J]. *Chinese Journal of Radiation Oncology*, 2019, 28 (5) : 358-363.
- [4]钱冰, 王晓芳. 50 例术后复发 II A 期宫颈癌患者的临床特征及危险因素分析[J]. *癌症进展*, 2018, 16 (15) : 1926-1929.
- QIAN B, WANG XF. Clinical characteristics and risk factors of 50 patients with recurrent stage II A cervical cancer after operation. *Oncology Progress*, 2018, 16 (15) : 1926-1929.
- [5]高楠, 李大鹏, 盛修贵, 等. 早期宫颈癌术后伴高危复发因素患者不同治疗方式疗效和并发症的观察[J]. *肿瘤学杂志*, 2017, 23 (4) : 312-316.
- GAO N, LI DP, SHENG XG. The Effectiveness and Complications of Different Treatment Modalities After Surgery for Early-Stage High Risk Cervical Carcinoma[J]. *Journal of Chinese Oncology*, 2017, 23 (4) : 312-316.
- [6]杜俊瑶, 张新, 李联崑, 等. 同步放化疗与单纯放疗治疗中晚期宫颈癌疗效及毒性反应比较研究[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2015, 31 (3) : 256-260.
- DU JY, ZHANG X, LI LK. Retrospective study of chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone for cervical cancer[J]. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, 2015, 31 (3) : 256-260.
- [7]Takekuma M, Kasamatsu Y, Kado N, et al. Adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy for high risk cervical cancer after radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy[J]. *Int J Clin Oncol*, 2016, 21 (4) : 741-747.
- [8]Hosaka M, Watari H, Takeda M, et al. Treatment of cervical cancer with adjuvant chemotherapy versus adjuvant radiotherapy after radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy[J]. *J Obstet Gynaecol Res*,
- [9]MATSUO K, SHIMADA M, YOKOTA H, et al. Effectiveness of adjuvant systemic chemotherapy for intermediate-risk stage IB cervical cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (63) [10]唐秋, 屠晔, 陈建红. 同步放化疗治疗早期宫颈癌术后中危患者的疗效分析[J]. *中华肿瘤杂志*. 2018, 40 (6) : 462-466.
- Tang Q, Tu YQ, Chen JH. Therapeutic effect of synchronous radiotherapy and chemotherapy on patients with early cervical cancer after operation [J]. *Chin J* 462-466.
- [11]齐文彩, 吴鸣. 宫颈癌经典治疗现状和思考[J]. *癌症进展*, 2019, 17 (8) : 893-896.
- QI WC, WU M, Current situation and thinking of classical treatment of cervical cancer[J]. *Oncology Progress*, 2019, 17 (8) : 893-896.
- [12]Jung PS, Kim DY, Lee SW, et al. Clinical role of adjuvant chemotherapy after radical hysterectomy for FIGO stage IB- IIA cervical cancer: comparison with adjuvant RT/ CCR T using inverse- probability- of- treatment weighting [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (7) : e0132298.
- [13]温宏武, 黄卫平, 廖泰平, 等. 不同辅助治疗方法对 1b-II a 期子宫颈癌术后有危险因素患者预后的影响[J]. *中华妇产科杂志*, 2013, 42 (12) : 920-924.
- WEN HW, HUANG WP, LIAO QP, et al. Results of different postoperative adjuvant therapies for stage I b-II a cervical carcinoma with risk factors[J]. *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2013, 42 (12) : 920-924.
- [14]Takekuma M, Kasamatsu Y, Kado N, et al. Adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy for high-risk cervical cancer after radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy[J]. *Int J Clin Oncol*, 2016, 21 (4) : 741-747.
- 湖南省卫生计生委科研计划课题项目, 项目名称: 《Ia-IIa 期宫颈癌术后辅助治疗方法的前瞻随机对照研究》, 课题编号: 20180900
- 通讯作者简介: 杨春燕 (1971 年-), 女, 汉族, 湖南怀化, 主任医师, 学士学位, 主要研究方向妇科肿瘤。