

新辅助化疗与放疗联合治疗局部晚期宫颈癌的临床疗效观察

秦珊珊, 于娟鹏, 张磊

南京医科大学附属淮安市第一人民医院妇产科, 江苏 淮安 223300

摘要: **目的** 探讨新辅助化疗联合放疗对局部晚期宫颈癌组织内血管及淋巴管生成的抑制作用及其临床疗效。**方法** 选取 2012 年 1 月至 2013 年 12 月淮安市第一人民医院妇产科诊断及治疗的局部晚期宫颈癌患者 68 例,按随机数字表法分组,对照组患者($n=34$)予以单纯放疗治疗,研究组患者($n=34$)予以新辅助化疗联合放疗治疗,取治疗前后宫颈组织测定微血管密度(MVD)、微淋巴管密度(LMVD)和张力蛋白同源第 10 号染色体缺失的磷酸酶(PTEN)、血管内皮生长因子(VEGF)、内皮糖蛋白(CD105)的表达的阳性率,同时对比宫颈组织学疗效,记录两组间毒副作用及生存状况。**结果** 对照组治疗有效率(61.76%)低于研究组有效率(91.18%),差异有统计学意义($P<0.05$);与治疗前比,两组治疗后宫颈癌组织 MVD、LMVD 水平降低,PTEN 阳性表达率升高,CD105 阳性表达率降低,生活质量评分升高,差异有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$);与对照组比,研究组治疗后宫颈癌组织 MVD、LMVD 水平降低,PTEN 阳性表达率升高,VEGF、CD105 阳性表达率降低,生活质量评分升高,差异均有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$);研究组 2 年生存比例明显高于对照组(85.29% vs 61.76%, $P<0.05$)。两组患者均有轻度不良反应,均可耐受,对研究未产生影响。**结论** 新辅助化疗与放疗联合治疗局部晚期宫颈癌,可以提高临床疗效,降低 MVD、LMVD 水平和 VEGF、CD105 表达的阳性率,安全性高。

关键词: 新辅助化疗; 放疗; 晚期; 宫颈癌; 组织学

中图分类号: R 737.33 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)12-1669-04

宫颈癌患者约占癌症患者总数的 15% 左右,大多数患者就诊时病情已进展到中晚期,尤其局部肿瘤较大、存在组织播散或远处转移者,出现治疗后复发及远处转移的几率更高^[1]。临床对于宫颈癌的治疗提出较多的治疗措施,现阶段主要采取放疗、化疗与手术等为主的治疗手段。临床分析显示,采取单纯放疗方法治疗宫颈癌的临床疗效较低,极易复发且长期生存率较低^[2],治疗过程中毒副反应较为多见。近年来,新辅助化疗作为一种全身治疗手段逐步受到重视。有学者提出采取放疗与新辅助化疗联合治疗局部晚期宫颈癌的思路,取得了理想的临床效果,可以提高放疗的敏感性与临床有效率^[3]。大量文献发现新辅助化疗联合放疗的治疗效果优于单纯放疗治疗,可提高局部晚期宫颈癌患者的长期生存率^[4]。我院多年来采用新辅助化疗与放疗联合治疗局部晚期宫颈癌,取得了一定的疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2012 年 1 月至 2013 年 12 月我院妇科诊断及治疗的局部晚期宫颈癌患者 68 例进

行研究,经我院医学伦理委员会审核通过,均由宫颈组织活检、阴道镜下活检证实,患者对具体治疗方案知情同意,积极配合此次研究。按随机数字表法分组,对照组患者(34 例)予以单纯放疗治疗,年龄 38~67(51.34±5.61)岁;病理分型:鳞癌 29 例,腺癌 5 例;分化程度:10 例低分化者,10 例中分化者,14 例高分化者;临床分期:Ⅲa 13 例、Ⅲb 15 例、Ⅳa 5 例和Ⅳb 1 例。研究组患者(34 例)予以新辅助化疗联合放疗治疗,年龄 35~68(50.94±5.38)岁;病理分型:鳞癌 30 例,腺癌 4 例;分化程度:10 例低分化者,9 例中分化者,15 例高分化者;临床分期:Ⅲa 12 例、Ⅲb 14 例、Ⅳa 6 例和Ⅳb 2 例。两组间年龄及病理分化程度等一般资料对比差异无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 纳入、排除及剔除标准

1.2.1 纳入标准 (1)参照中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会制定的《宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南(试行)》^[5],经组织病理学证实为局部晚期宫颈癌患者;(2)可以手术治疗者;(3)年龄在 35~68 岁;(4)心、肺、肝、肾等脏器功能基本正常,无严重内科疾病患者;(5)依从性好,可定期随访,自愿遵守研究规定;(6)无颅内及骨转移。

1.2.2 排除标准 (1)合并心血管、脑血管、肝、肾

和造血系统等器质性或自身免疫系统疾病者；(2) 存在严重内科疾病或急性感染者；(3) 既往 1 月内参与其他药物试验或采用其他药物治疗者；(4) 对铂类、紫杉醇过敏者；(5) 妊娠或哺乳期的妇女，精神障碍不能正常交流患者。

1.2.3 剔除标准 (1) 不符合纳入标准而被误纳入的病例；(2) 研究过程中，病情变化或其他原因不能接受治疗者；(3) 研究过程中，有严重临床不良事件，不宜继续接受治疗者；(4) 合并使用了本方案禁止使用的药物，或其他影响疗效与安全性判定的药物。

1.3 治疗方法 参照《妇科常见肿瘤诊治指南(第 2 版)》^[6] 确定治疗方案。对照组予以单纯放疗治疗，采用直线加速器(6 MV) 照射患者盆腔外部，每周 5 次，180 ~ 200 cGy/次，采用 ¹⁹²Ir 照射患者的盆腔内部，每周 2 次，5 Gy/次。研究组患者予以新辅助化疗联合放疗治疗，其放疗使用剂量及治疗方法同对照组，新辅助化疗治疗如下：(1) 紫杉醇滴注前 12、6 h 分别予以地塞米松 20 mg 口服，滴注前 30 min 予以西咪替丁 400 mg 和苯海拉明 20 mg 口服。(2) 紫杉醇(135 ~ 175 mg/m²，第 1 天) + 顺铂(50 ~ 75 mg/m²，分 2 d 给药) 静脉滴注或紫杉醇(135 ~ 175 mg/m²，第 1 天) + 卡铂(AUC4 - 5，第 2 天) 静脉滴注，3 周为 1 个疗程。两组均治疗 1 ~ 2 个疗程，此后采用宫颈癌根治术进行治疗。

1.4 观测指标

1.4.1 组织学疗效 治疗后取宫颈活检组织，参照实体瘤组织病理学分级标准，标准如下：0 级，组织中基本不存在变性和坏死现象；I 级，小于 2/3 病灶范围内存在变性和坏死现象；II 级，超过 2/3 的病灶组织内存在变性、液化或者纤维化现象；III 级，病灶全部存在坏死、液化或纤维化现象。有效率 = (II 级 + III 级) / 总例数 × 100%。

1.4.2 宫颈癌组织的微血管密度(MVD)、微淋巴管密度(LMVD)水平和张力蛋白同源第 10 号染色体缺失的磷酸酶(PTEN)、血管内皮生长因子(VEGF)、内皮糖蛋白(CD105)的表达 (1) 治疗前后取宫颈活检组织常规制片，免疫组织化学检测采用 SP 二步法，微淋巴管结果判断及计数方法参照 Weidner 等^[7] 报道的方法。首先在 40 倍光学显微镜下选择微血管和微淋巴管分布最为密集的区域，然后在 200 倍视野下计数 5 个不重复视野(0.74 mm²/视野)中着色的微血管和微淋巴管数目，由 2 名病理科医师独立阅片，计数结果取其均值作为 MVD 或 LMVD。SP 免疫组织化学检测试剂盒购自福州迈新生物公司，完全按照试剂盒要求进行。(2) 取出治疗前后宫颈活检组织

常规制片，采用免疫组织化学染色法观察两组标本 PTEN、VEGF、CD105 表达的阳性率。

1.4.3 生存质量 治疗前后采用欧洲癌症研究组织(EROTC)生存质量测定表(QLQ-C30)中的整体生存质量量表(GHS)对生活质量进行评估，主要包括 5 个功能量表：躯体功能、角色功能、社会功能、情绪功能和认知功能，功能量表分数越高，说明生存质量越好。

1.4.4 毒副作用及生存状况 记录两组患者治疗过程中不良反应状况，通过电话或来院等方式对患者或其亲属进行跟踪随访，随访截止时间为 2016 年 3 月 25 日。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件包对所有统计数据进行分析。符合正态性的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用独立样本 *t* 检验，组内比较采用配对 *t* 检验；两组间计数资料比较采用 χ^2 检验；等级资料比较采用秩和检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后宫颈组织学分级状况比较 在宫颈组织学分级上，对照组患者治疗有效率为 61.76% (21/34)，研究组患者治疗有效率为 91.18% (31/34)，研究组高于对照组，差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 1。

2.2 两组患者治疗前后宫颈癌组织 MVD 或 LMVD 水平对比 与治疗前比较，两组患者治疗后宫颈癌组织 MVD、LMVD 水平降低 (*P* 均 < 0.01)，且研究组治疗后宫颈癌组织 MVD、LMVD 水平低于对照组，差异具有统计学意义 (*P* 均 < 0.01)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后 PTEN、VEGF、CD105 表达的阳性率对比 与治疗前比较，对照组治疗后 PTEN 阳性表达率升高、CD105 阳性表达率降低 (*P* 均 < 0.05)；研究组治疗后 PTEN 阳性表达率升高、VEGF、CD105 阳性表达率降低 (*P* 均 < 0.01)。组间比较，研究组治疗后 PTEN 阳性率高于对照组，VEGF、CD105 阳性率低于对照组 (*P* 均 < 0.05)。见表 3。

2.4 两组患者治疗前后生存质量分析 与治疗前比较，两组患者治疗后躯体功能、角色功能、社会功能、

表 1 两组患者治疗后宫颈组织学分级状况比较 例 (%)

组别	例数	0 级	I 级	II 级	III 级
对照组	34	7(20.59)	6(17.65)	11(32.35)	10(29.41)
研究组	34	1(2.94)	2(5.88)	18(52.94)	13(38.24)*
Z 值				2.032	
P 值				<0.05	

表 2 两组患者治疗前后宫颈癌组织 MVD 或 LMVD 水平对比
(%, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间点	MVD	LMVD
对照组	34	治疗前	29.34 ± 3.86	24.30 ± 4.08
		治疗后	23.11 ± 3.24	18.69 ± 3.64
研究组	34	治疗前	30.12 ± 3.91	23.89 ± 3.97
		治疗后	18.64 ± 2.79	13.31 ± 3.24
t_1 值			7.208	5.983
P_1 值			<0.01	<0.01
t_2 值			11.936	12.039
P_2 值			<0.01	<0.01
t_3 值			6.100	6.437
P_3 值			<0.01	<0.01

注:1 为对照组治疗前后对比;2 为研究组治疗前后对比;3 为两组治疗后对比。

表 3 两组患者治疗前后 PTEN、VEGF、CD105 表达的阳性率对比 例(%)

组别	例数	时间点	PTEN	VEGF	CD105
对照组	34	治疗前	9(26.47)	16(47.06)	26(6.47)
		治疗后	18(52.94)	14(38.24)	18(52.94)
研究组	34	治疗前	10(29.41)	17(50.00)	25(73.53)
		治疗后	26(76.47)	6(17.65)	9(26.47)
χ^2_1 值			4.976	0.239	4.121
P_1 值			<0.05	>0.05	<0.05
χ^2_2 值			15.111	7.950	15.059
P_2 值			<0.01	<0.01	<0.01
χ^2_3 值			4.121	4.533	4.976
P_3 值			<0.05	<0.05	<0.05

注:1 为对照组治疗前后对比;2 为研究组治疗前后对比;3 为两组治疗后对比。

表 4 两组患者治疗前后生存质量分析 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间点	躯体功能	角色功能	社会功能	情绪功能	认知功能
对照组	34	治疗前	60.25 ± 12.42	46.23 ± 12.10	49.94 ± 15.39	62.53 ± 12.80	63.50 ± 12.32
		治疗后	68.76 ± 14.53	56.24 ± 17.61	58.53 ± 16.12	71.22 ± 14.21	70.13 ± 14.44
研究组	34	治疗前	60.33 ± 13.07	46.15 ± 12.19	50.35 ± 15.64	61.35 ± 12.95	64.02 ± 13.56
		治疗后	76.34 ± 15.19	66.87 ± 18.74	68.74 ± 16.71	80.44 ± 16.83	72.31 ± 15.63
t_1 值			2.596	2.732	2.247	2.649	2.037
P_1 值			<0.05	<0.01	<0.05	<0.01	<0.05
t_2 值			4.659	5.404	4.685	5.242	2.336
P_2 值			<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05
t_3 值			2.103	2.410	2.564	2.441	0.597
P_3 值			<0.05	<0.05	<0.01	<0.05	<0.05

注:1 为对照组治疗前后对比;2 为研究组治疗前后对比;3 为两组治疗后对比。

表 5 两组患者不良反应发生率比较 例(%)

组别	例数	恶心呕吐	中性粒细胞减少	血小板减少	肝功能异常	腹泻
对照组	34	8(23.53)	4(11.76)	2(5.88)	3(8.82)	5(14.71)
研究组	34	10(29.41)	6(17.65)	4(11.76)	5(14.71)	7(20.59)

情绪功能和认知功能评分均升高 ($P < 0.05, P < 0.01$);且研究组治疗后躯体功能、角色功能、社会功能、情绪功能评分高于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 4。

2.5 两组患者毒副作用及生存率对比 随访时间截至 2016 年 3 月 25 日,研究组患者 1 年、2 年生存比例分别为 88.24% (30/34)、85.29% (29/34);对照组患者 1 年、2 年生存比例分别为 91.18% (31/34)、61.76% (21/34)。两组 1 年生存比例无显著差异 ($P > 0.05$),研究组患者 2 年生存比例明显高于对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者均有轻度不良反应,均可耐受,对研究未产生影响,两组患者不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

3 讨论

宫颈癌具有高发病率、反复发作等特点,近年来

宫颈癌的发病呈现年轻化的趋势,腺癌比例增加^[8]。手术、放射治疗、化疗是宫颈癌常用的治疗方法。对于已确诊的中晚期宫颈癌患者,根据病情合理运用综合治疗方案可抑制肿瘤局部病灶,防止周围组织浸润及远处转移,提高生存率。虽然放射治疗是肿瘤治疗的重要手段之一,尤其对于中晚期宫颈癌患者更显现其优越性,然而放疗对于中晚期患者的远期生存率并未显著提高,治疗效果不明显。近年随着现代医疗水平的提高与各种新化疗药物的研发,较多临床研究人员对宫颈癌的化疗进行了较深入的探讨,提出对于宫颈癌采用新辅助化疗联合放疗的治疗思路,期望可以提高治疗的有效性和放疗的敏感性,促进预后的改善^[9]。随着临床文献报道的增多,大样本数据显示采用宫颈癌的综合治疗具有明显优势,单纯放疗则不足,需辅助全身化疗,适时合理地联合化疗可提高局部控制率和降低远处转移风险^[10]。

随着对局部晚期宫颈癌辅助治疗的深入研究,对于近期疗效的评估显得尤为重要。本研究并不是单纯将两种治疗方法的疗效进行叠加,一方面新辅助化疗可以促进非增殖肿瘤细胞的细胞周期速度,从而有效抑制肿瘤增长速度及直径、降低肿瘤细胞的活性,将手术后宫颈癌的复发及远处转移的可能性降到最

低^[11]。而且放射疗法可以对癌变已深浸肌层、细胞不良分化者,避免其感染的高危因素^[12],因此二者合用疗效起到最大化。本研究结果显示,与单纯放疗比,经新辅助化疗与放疗联合治疗后宫颈组织学分级状况显著好转,说明治疗局部晚期宫颈癌能提高临床治疗有效率,可以作为临床治疗方案使用。

近年来抑制肿瘤组织内血管及淋巴管生成成为肿瘤治疗的重点。组织内新生血管及淋巴管与肿瘤的生长、侵袭、转移及预后密切相关^[13],并且实体瘤淋巴管新生经常发生在肿瘤转移的早期阶段^[14]。因此探讨血管生成及淋巴管生成对判断预后效果具有重要意义。据报道新辅助化疗可以显著减少局部晚期宫颈癌组织 MVD 和 LMVD 生长,提高患者的近期疗效及远期生存状况^[15]。本研究发现,与单纯放疗比,经新辅助化疗与放疗联合治疗后宫颈癌组织 MVD、LMVD 水平较低,说明二者合用可以更有效的避免肿瘤的恶性转移,促进生存率及预后的改善。

蛋白因子在肿瘤性疾病中具有非常重要的意义。PTEN 基因与肿瘤细胞的活性具有相关性,可以参与到细胞生长、凋亡、迁移、浸润等过程中。而且血管内皮生长因子和 CD105 的阳性率对复发性宫颈癌的治疗起着重要作用^[16]。据报道新辅助化疗可以使局部晚期宫颈癌患者 PTEN 表达水平升高,降低 VEGF 和 CD105 表达水平,疗效确切^[17]。本研究发现,与单纯放疗比,经新辅助化疗与放疗联合治疗后宫颈癌组织 PTEN 阳性表达率较高,VEGF、CD105 阳性表达率较低,临床疗效更确切。

提高局部晚期肿瘤患者的生存率、生活质量、降低其复发率成为当前亟待解决的问题^[18]。通过新辅助化疗药物可对放疗起到增敏性,提升放疗的临床治疗疗效;当细胞周期不同时,放疗与化疗会发挥其互补性作用,不会影响治疗时间^[19-20]。本研究发现,与单纯放疗比,经新辅助化疗与放疗联合治疗后躯体功能、角色功能、社会功能、情绪功能评分增高,且毒副反应较低,生存比例较高,说明该方法近期疗效满意,能提高患者生存质量及生存率。

综上所述,采用新辅助化疗与放疗联合治疗局部晚期宫颈癌,可有效降低 MVD、LMVD 水平和 VEGF、CD105 表达的阳性率,安全性高。但本研究尚有局限,关于该方法治疗局部晚期宫颈癌的远期效果需要进一步探索。

参考文献

[1] 霍学青,邢建红,张玲平,等.新辅助化疗联合放疗在局部晚期

宫颈癌治疗中的作用[J].中国基层医药,2011,18(3):343-345.

- [2] 杜丽霞.新辅助化疗联合放疗治疗局部晚期宫颈癌患者的临床效果[J].中国药物经济学,2016(2):103-105.
- [3] 高平.新辅助化疗联合放疗治疗局部晚期宫颈癌的临床效果[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(33):46,48.
- [4] 蓝建发,潘华,李瑞萍,等.局部晚期宫颈癌辅助治疗的临床意义[J].兰州大学学报(医学版),2015,41(5):33-38.
- [5] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南(试行)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2013,5(8):37-46.
- [6] 曹泽毅.妇科常见肿瘤诊治指南[M].2版.北京:人民卫生出版社,2007.
- [7] Weidner N, Semple JP, Welch WR, et al. Tumor angiogenesis and metastasis correlation in invasive breast carcinoma [J]. N Engl J Med, 1991, 324(1):1-8.
- [8] 赵宏波.新辅助化疗联合放疗在局部晚期宫颈癌治疗中的应用效果评价[J].中外医疗,2015(3):75-76.
- [9] 伍奕,李焕德.新辅助化疗结合放疗与单纯放疗治疗局部晚期宫颈癌疗效比较的 Meta 分析[J].中南药学,2010,8(5):353-359.
- [10] 张冰雅,王铁君,刘忠山,等.局部中晚期宫颈癌的治疗进展[J].中国老年学杂志,2016,36(10):2562-2565.
- [11] 锥谋龙.单纯放疗与新辅助化疗联合放疗治疗局部晚期宫颈癌的临床效果比较[J].医学信息,2015,28(6):304-305.
- [12] 姚彬,朱艳.新辅助化疗结合放疗与单纯放疗治疗局部晚期宫颈癌的临床比较[J].实用癌症杂志,2014,29(7):835-837.
- [13] 孙晋瑞,梁东霞,何洁华,等.新辅助化疗对宫颈癌微血管和微淋巴管的影响及疗效分析[J].肿瘤,2011,31(12):1087-1092.
- [14] 王晶,陈滢,汪晶,等.两种新辅助化疗对宫颈癌微淋巴管密度和血管内皮生长因子表达的影响及疗效[J].武汉大学学报:医学版,2015,36(1):45-49.
- [15] 周三琴.新辅助化疗对局部晚期宫颈癌组织微血管密度和微淋巴管密度的影响[J].中国医师进修杂志,2013,36(3):24-26.
- [16] 杜亚萍,杨慧.贝伐珠单抗联合 FOLFOX 方案对复发性宫颈癌上皮组织中 Survivin、PTEN、VEGF 和 CD105 表达的影响[J].医学综述,2016,22(11):2206-2211.
- [17] 罗淑红,石慧萍,张青冬,等.PVB 与 PF 方案对局部晚期宫颈癌 PTEN、VEGF 和 CD105 表达的影响[J].现代生物医学进展,2015,15(16):3100-3102.
- [18] 缪捷飞.GT 方案与 XT 方案治疗复发转移性乳腺癌的临床观察[J].现代肿瘤医学,2015,23(23):3442-3445.
- [19] 杨霞,李玉芝.宫颈癌术后辅助放疗的研究进展[J].中华全科医学,2014,12(8):1319-1321.
- [20] 王楠,李艳韬.单纯放疗与新辅助化疗联合放疗治疗局部晚期宫颈癌的临床效果[J].中外医疗,2015(31):1-2.

收稿日期:2016-07-20 编辑:王娜娜