

宫颈癌诊治

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002820

不同辅助治疗方式对术后存在中危因素宫颈癌患者的疗效及生活质量分析

夏晓平¹, 沈伟¹, 倪进², 夏百荣¹

(中国科学技术大学附属第一医院西区/安徽省肿瘤医院 1. 妇瘤科; 2. 放疗二科, 合肥 230032)

【摘要】目的:比较单纯化疗或同步放化疗辅助治疗宫颈癌(ⅠB1~ⅡA2)术后存在中危因素患者的临床疗效及远期毒副反应,并进行生活质量评估,探讨该类患者术后采用单纯化疗的可行性。**方法:**回顾性分析 2016 年 2 月至 2018 年 4 月就诊于安徽省肿瘤医院妇科术后宫颈癌存在中危因素的患者。入组患者均行标准宫颈癌手术,术后根据辅助治疗途径分为化疗组和同步放化疗组,通过治疗的有效性、远期毒副反应及生存质量等指标探讨 2 种辅助治疗方式的临床疗效及安全性。**结果:**2 组间的复发率($\chi^2=0.288, P=0.591$)和病死率($\chi^2=0.238, P=0.625$)比较差异均无统计学意义;化疗组的 3 年无进展生存率(87.70%)和 3 年总生存率(97.60%)高于同步放化疗组(分别为 81.40%和 89.70%),差异均无统计学意义($\chi^2=0.787, P=0.375$; $\chi^2=1.441, P=0.230$);化疗组(16.70%)淋巴水肿的发生率低于放化疗组(37.21%),差异有统计学意义($\chi^2=4.543, P=0.033$);化疗组的生活质量得分(88.28 ± 5.84)高于放化疗组(78.60 ± 8.32),差异有统计学意义($t=6.020, P<0.001$)。**结论:**单纯化疗辅助治疗 ⅠB1~ⅡA2 期宫颈癌根治术后具有中危因素的患者,也能获得较好的临床效果,并且毒副反应略轻于放化疗组,可以作为一种备选的辅助治疗方式供临床选择。

【关键词】宫颈癌;中危因素;化疗;放化疗**【中图分类号】**R739.9**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2021-02-26

Analysis of the efficacy and life quality of cervical cancer patients with intermediate risk after operation by different adjuvant treatments

Xia Xiaoping¹, Shen Wei¹, Ni Jin², Xia Bairong¹

(1. Department of Gynecological Oncology; 2. Second Department of Radiotherapy, The First Affiliated Hospital of USTC West District/Anhui Provincial Cancer Hospital)

【Abstract】Objective: To compare the effectiveness and long-term side effects of adjuvant therapy for patients with cervical cancer (IB1~IIA2) with intermediate-risk factors in pathology after chemotherapy alone or concurrent radiotherapy and chemotherapy, and to evaluate the quality of life and explore the feasibility of using chemotherapy alone for cervical cancer patients. **Methods:** Cervical cancer patients with intermediate risk factors after surgery in the Department of Gynecological Oncology, The First Affiliated Hospital of USTC West District/Anhui Provincial Cancer Hospital from February 2016 to April 2018 were retrospectively analyzed in this study. All patients underwent standard cervical cancer surgery, and were divided into chemotherapy group and concurrent radiotherapy and chemotherapy group according to the adjuvant treatment methods after surgery. The clinical efficacy and safety of the two adjuvant treatments were discussed through the indicators of treatment effectiveness, long-term toxic side effects and quality of life of the two groups. **Results:** There was no significant difference in cervical cancer recurrence ($\chi^2=0.288, P=0.591$) and mortality ($\chi^2=0.238, P=0.625$) between the two groups. The 3-year progression-free survival (87.70%) and 3-year overall survival (97.60%) of the radiotherapy and chemotherapy group were lower than those of chemotherapy group (81.40% and 89.70%, respectively), without significant differences ($\chi^2=0.787, P=0.375$; $\chi^2=1.441, P=0.230$). The incidence of lymphedema in the chemotherapy group (16.70%) was lower than that of the radiotherapy and chemotherapy group (37.21%), with significant differences ($\chi^2=4.543, P=0.033$). The quality of life scores of the chemotherapy group (88.28 ± 5.84) were higher than those of the radiotherapy and chemotherapy group (78.60 ± 8.32), with significant differences ($t=6.020, P<0.001$). **Conclusion:** Chemotherapy alone for adjuvant treatment of patients with intermediate risk factors after radical resection of IB1~IIA2 cer-

作者介绍: 夏晓平, Email: xyp682@163.com,

研究方向: 妇科肿瘤。

通信作者: 夏百荣, Email: xiabairong@ustc.edu.cn。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210513.1726.046.html>

(2021-05-16)

vical cancer can also achieve better clinical results, and the side effects are slightly lighter than those in the radiotherapy and chemotherapy group, which can be used as an alternative adjuvant treatment.

[Key words] cervical cancer; intermediate risk factors; chemotherapy; radiotherapy and chemotherapy

宫颈癌现已成为女性最常见的生殖道恶性肿瘤,中国每年因宫颈癌死亡的女性人数超过 5 万,是危害我国女性健康与生命的重要疾病,且总体发病年龄呈年轻化趋势^[1]。手术是早期宫颈癌患者的首选治疗方法,多采用根治性子宫切除+盆腔淋巴结清扫术±腹主动脉旁淋巴结取样术。早期宫颈癌患者经标准手术治疗后有较好的愈后,然而仍有部分患者愈后较差,出现肿瘤复发和远处转移,美国国立综合癌症网(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)将存在淋巴结转移、切缘阳性、有宫旁浸润、肿瘤体积较大、脉管癌栓阳性和深层宫颈间质浸润定义为高危复发因素^[2],也有学者认为组织分化程度低、非鳞癌等与术后的预后密切相关^[3-4]。其中,淋巴结转移、切缘阳性、有宫旁浸润被认为是高危因素,肿瘤体积较大、脉管癌栓阳性和深层宫颈间质浸润认为是中危因素,具有一项高危因素或 2 项及其以上中危因素即具有术后补充同步放化疗的指征^[2]。由于放疗患者远期并发症高,导致患者生存质量明显下降,是否可以以化疗取代放化疗存在争议。本研究采用回顾性队列设计方法,分析术后具有中危因素并分别予以辅助化疗或同步放化疗的宫颈癌患者,比较 2 组患者的无进展生存期和总体生存期、远期不良反应和生活质量,以探讨该类患者术后采用单纯化疗的可行性。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择 2016 年 4 月至 2018 年 4 月在中国科学技术大学附属第一医院西区/安徽省肿瘤医院妇科住院治疗的宫颈癌患者(I B1~II A2),入组患者均行广泛性子宫切除+盆腔淋巴结清扫±腹主动脉旁淋巴结取样术。纳入标准:术后病理类型为鳞癌、腺癌或腺鳞癌,存在以下中危因素中的 1~3 项,包括肿瘤体积较大、脉管癌栓阳性和深层宫颈间质浸润。其中 42 例患者在妇科接受 3 或 4 疗程以铂为基础的术前术后化疗(化疗组),另 43 例患者在放疗科接受同步放化疗(放化疗组)。

1.2 研究内容

1.2.1 治疗方法 入组患者手术操作均为本中心同一手术

团队操作完成,术后标本及全部病理检查切片均由 2 位妇科肿瘤病理专科医师复核确认。化疗组采用卡铂 AUC=5 联合紫杉醇 175 mg/m²,均为静脉滴注,每 3 周重复,术后辅助化疗 3 或 4 疗程;同步放化疗组:患者行术后辅助同步放化疗,均由同一治疗单元物理师、放疗医师制定计划及操作,处方剂量:45~50 Gy/1.8~2 Gy/5~6 周。同步化疗每周 1 次,单药顺铂,40 mg/m²,4~6 次。

1.2.2 临床数据收集 采用回顾性调查方法,利用医院电子病历系统结合门诊、电话、微信等方式随访收集相关资料。随访时间从患者接受手术后第 1 天开始,到复发至死亡或随访截止日期为止。2 组患者完成治疗后均有完整随访资料,随访截止日期为 2020 年 12 月 31 日。收集内容包括入院年龄、手术日期、手术标本病理类型、各项中危因素、术后治疗方案、疾病无进展时间、肠功能状况、膀胱功能状况等,并以问卷方式进行生活质量评定,淋巴水肿程度的判断如病历资料无记载,采用微信拍照采集。

1.2.3 临床预后资料收集 膀胱功能障碍^[5]:根据患者术后临床表现分为轻、中和重 3 个程度;肠道功能紊乱^[6]:根据患者辅助治疗之后的临床症状分为 0 级、1 级、2 级和 3 级 4 个程度;淋巴水肿:采用国际淋巴学会的分期方法分为 0 期、1 期、2 期和 3 期 4 个程度^[7];生存质量评分:采用生存质量测定量表(WHOQOL-100)对 2 组患者进行生活质量评定,该量表包括生理、心理、独立性、社会关系、环境和精神/宗教信仰 6 个方面,得分越高代表生活质量越好^[8]。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 23.0 软件进行数据分析。2 组计量资料之间的比较采用独立样本 *t* 检验;生存率及复发率等预后分析指标采用卡方检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,log-rank 法计算并比较 2 组患者 3 年无进展生存率和总体生存率。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 2 组患者一般情况比较

85 例患者年龄 24~66 岁,平均年龄 48.78 岁;肿瘤直径 2.0~6.5 cm,平均直径 3.38 cm。放化疗组和化疗组在年龄($t=1.047, P=0.298$)、肿瘤分期($\chi^2=0.295, P=0.587$)、脉管癌栓($\chi^2=3.420, P=0.064$)、术前肿瘤直径大小($\chi^2=0.017, P=0.897$)、深肌层浸润($\chi^2=1.588, P=0.208$)和中危因素个数($\chi^2=0.003, P=0.955$)差异均无统计学意义(表 1)。

表 1 2 组患者的基本情况比较 ($\bar{x} \pm s; n, \%$)

变量		放化疗组 (n=43)	化疗组 (n=42)	χ^2/t 值	P 值
年龄/岁		49.78 $\pm$ 8.67	47.76 $\pm$ 8.99	1.047	0.298
肿瘤分期	I 期	31 (72.10)	28 (66.70)	0.295	0.587
	II 期	12 (27.90)	14 (33.30)		
脉管癌栓	无	14 (32.56)	22 (52.38)	3.420	0.064
	有	29 (67.44)	20 (47.62)		
术前肿瘤直径 /cm	<4	18 (41.86)	17 (40.48)	0.017	0.897
	≥ 4	25 (58.14)	25 (59.52)		
深肌层浸润	是	33 (76.74)	27 (64.29)	1.588	0.208
	否	10 (23.26)	15 (35.71)		
中危因素个数	1 或 2	34 (79.07)	33 (78.57)	0.003	0.955
	3	9 (20.93)	9 (21.43)		

2.2 2 组患者预后

2.2.1 2 组患者肿瘤复发和死亡情况 本研究中位随访时间为 36 个月。化疗组平均无进展生存期 (progression free survival, PFS) 和总体生存期 (overall survival, OS) 分别为 45.20 个月和 48.43 个月, 其中 6 例患者出现复发, 复发率为 14.30%, 其中 1 例死亡, OS 为 25 个月; 放化疗组平均 PFS 和 OS 分别为 38.81 个月和 41.65 个月, 其中 8 例患者出现复发, 复发率为 18.60%, 其中 3 例死亡, OS 分别为 34 个月、31 个月和 20 个月; 2 组间的复发率 ($\chi^2=0.288, P=0.591$) 和病死率 ($\chi^2=0.238, P=0.625$) 差异均无统计学意义 (表 2)。

表 2 2 种辅助治疗方式复发和死亡情况比较 (n, %)

结局		放化疗组 (n=43)	化疗组 (n=42)	χ^2 值	P 值
死亡	是	3 (7.00)	1 (2.40)	0.238	0.625
	否	40 (93.00)	41 (97.60)		
复发	是	8 (18.60)	6 (14.30)	0.288	0.591
	否	35 (81.40)	36 (85.70)		

2.2.2 2 组患者的生存率情况 化疗组的 3 年无进展生存率为 87.70%, 高于放化疗组的 81.40%, 差异无统计学意义 ($\chi^2=0.787, P=0.375$); 化疗组的 3 年总体生存率为 97.60%, 高于同步放化疗组的 89.70%, 差异无统计学意义 ($\chi^2=1.441, P=0.230$) (图 1、图 2)。

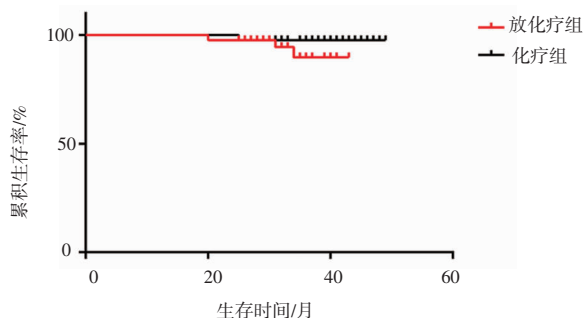


图 1 化疗组和放化疗组的总体生存曲线

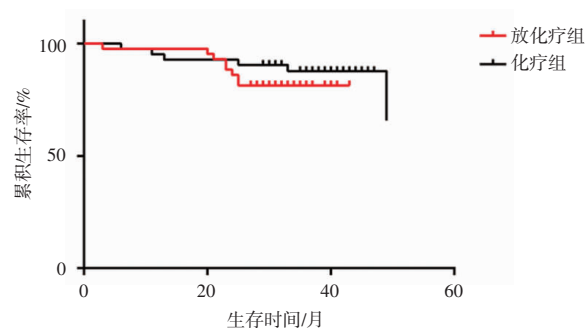


图 2 化疗组和放化疗组的无进展生存曲线

2.2.3 2 组患者膀胱功能、肠功能、淋巴水肿等发生情况 化疗组有 7 例患者出现 0 级淋巴水肿, 放化疗组出现 16 例 (14 例 0 级, 2 例 1 级), 化疗组的发生率 (16.70%) 低于放化疗组 (37.21%), 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.543, P=0.033$); 化疗组和放化疗组各有 7 例和 5 例患者发生轻度膀胱功能障碍, 2 组的异常发生率差异无统计学意义 ($\chi^2=0.445, P=0.505$); 化疗组和放化疗组各有 5 例和 6 例患者发生 1 级直肠功能紊乱, 2 组的异常发生率差异无统计学意义 ($\chi^2=0.079, P=0.778$) (表 3)。

表 3 2 种辅助治疗方式远期并发症发生比较 (n, %)

并发症		放化疗组 (n=43)	化疗组 (n=42)	χ^2 值	P 值
膀胱功能障碍	是	5 (11.63)	7 (16.70)	0.445	0.505
	否	38 (88.37)	35 (83.30)		
直肠功能紊乱	是	6 (13.95)	5 (11.90)	0.079	0.778
	否	37 (86.05)	37 (88.10)		
淋巴水肿	是	16 (37.21)	7 (16.70)	4.543	0.033
	否	27 (62.79)	35 (83.30)		

2.2.4 生活质量评分 化疗组的生活质量得分为 (88.28 $\pm$ 5.84) 分, 高于放化疗组的 (78.60 $\pm$ 8.32) 分, 差异有统计学意义 ($t=6.020, P<0.001$)。

3 讨 论

NCCN在其最新的宫颈癌临床实践指南中仍然推荐采用手术和放疗为主、化疗为辅的综合治疗方案,根据子宫切除术后病理结果决定后续辅助治疗,如提示有淋巴脉管间隙阳性、深层间质浸润和原发肿瘤病灶较大等中危因素的患者,术后参照宫颈癌复发危险因素 Sedlis 标准行术后同步放化疗^[2]。有学者研究结果显示,对术后具有中危因素的宫颈癌患者补充放疗可降低其术后复发率,但是 OS 和长期预后效果不明显^[9]。目前医学界对具有中危因素的术后患者的辅助治疗方法尚无定论。欧洲妇科肿瘤学会、欧洲放射肿瘤学会及欧洲病理学会推荐这类患者也可以选择观察。已有学者尝试将单纯化疗应用于宫颈癌术后具有中危因素患者的辅助治疗,其研究结果认为中危因素患者术后行单纯辅助化疗也可以产生与放疗相同的效果^[10]。

日本学者 Okuga K 等^[11]在对 212 例早期宫颈癌行广泛宫颈切除术的研究中,中位随访时间达 80 个月,其中 16 例具有中危因素,7 例具有高危因素的患者术后均接受了辅助化疗,这些患者中仅有 1 例 (4.3%) 发生复发,因此他认为术后具有高中危因素的患者行辅助化疗是安全有效的,并且由于化疗对机体康复干扰较小,结合保育手术可以很好地保存早期宫颈癌患者的生育功能。本研究结果也显示,同步放化疗组和化疗组的复发率比较无明显差异。化疗组复发的 6 例患者后期又接受放射治疗,其中 3 例完全缓解,治疗效果良好。而放疗组复发的患者虽后期也接受多疗程化疗及靶向治疗,但均无法达到完全缓解,带瘤生存,总体生活质量较差。本研究结果提示术后辅助化疗能够达到与放化疗相近的治疗效果。通过 2 组的 PFS、OS、无进展生存率和总体生存率比较,发现化疗组的总体疗效并不劣于放疗组,中危因素患者术后行单纯化疗是一种可行性较高的方案。

本研究结果还显示,2 组患者膀胱功能障碍、直肠功能紊乱发生率比较无明显差异。宫颈癌根治性手术后辅助治疗的相关并发症包括肠功能异常、膀胱功能异常、下肢淋巴水肿、社会认同及生活质量

下降等情况。宫颈术后尿路感染者大部分合并尿潴留,术后尿潴留患者也多并发尿路感染,提示感染可导致逼尿肌炎性水肿,影响膀胱功能。Uk SL 等^[12]分析了 526 例接受放疗后长期生存的宫颈癌患者,与正常人群相比,她们会长期存在膀胱直肠等生理功能障碍,淋巴水肿及周围神经感觉异常,社会活动参与度也明显下降。由于膀胱对放射线的耐受较直肠高,因此膀胱的放射损害相对较小,而更主要的原因可能为手术损伤所致。随诊患者在主诉症状方面主要表现为尿排不净和尿失禁,考虑可能由于手术损伤导致的相关影响。直肠功能障碍的主要临床表现为排便习惯改变、便秘、腹泻、便失禁等。Iwamoto T 等^[13]研究认为,放疗可以降低肠道容量,即使在无症状患者中也存在,从而导致肠功能异常。首都医科大学罗丹等^[14]研究显示,根治性放疗与辅助放化疗相比,辅助放化疗对肠道功能影响明显降低。而根治性子宫颈切除也会损伤阴部神经,导致排便困难或便失禁。宫颈癌患者行根治性子宫颈切除术后,远期并发症可出现放射性肠炎、膀胱炎、下肢淋巴水肿及局部感染等,严重影响患者生活质量^[15]。与放化疗相比,化疗的远期并发症发生率相对减少,对生活质量的影 响也相对较小,因此在生存影响非劣的前体下对宫颈癌标准手术后病理具有中危因素的患者选择辅助化疗是可行的。

日本学者 Tada H 等^[17]在对 694 例妇科恶性肿瘤术后患者的回顾性分析中发现,宫颈癌治疗术后淋巴水肿的发生率高达 30.20% (宫颈癌),而放疗可使其发生率明显增加。韩国学者 Kim JH 等^[18]研究显示,在 707 例研究者中,接受手术的早期宫颈癌患者,淋巴水肿的发生率为 12.6%,而如果再接受辅助放疗,则发生率明显升高,达 78.7%。本研究结果也显示,化疗组的淋巴水肿发生率低于放化疗组,分别为 16.7% 和 37.21%,差异有统计学意义 ($P=0.033$)。妇科肿瘤治疗后下肢淋巴水肿的发生因治疗方法不同而存在很大差异,最常见的原因是区域性淋巴结切除术。术后盆腔及腹股沟区域的放疗导致局部组织纤维化和瘢痕形成,可使淋巴循环进一步受阻^[16]。在生活质量得分方面,化疗组显著高于放化疗组。得分分别为 88.28 ± 5.84 和 78.60 ± 8.32 ,差异有统计学意义 ($t=6.020, P<0.001$)。随着医疗技术的发展,早

期宫颈癌患者经过综合治疗后大多数可以长期存活,因此治疗后患者的长期生活质量显得尤为重要。本研究课题组通过电话随访、门诊随访等多种方式问卷调查,评估长期存活的宫颈癌患者的生活质量,评分结果的主要差距表现在放疗组患者在生理(性生活)、心理及社会关系等方面的评分更低,因此总体生活质量相对较差。

综上所述,ⅠB1~ⅡA2 期宫颈癌根治术后具有中危因素的患者,采用单纯辅助化疗也能获得和辅助放化疗相当的生存时间和疾病无进展时间。而化疗组患者的淋巴水肿发生率及总体生活质量均明显优于放化疗患者,因此本研究认为对于中危因素患者来说化疗也是一种可供选择的辅助治疗方式。但由于样本量及随访时间的限制,对于宫颈癌术后存在中危因素的患者,单纯辅助化疗的临床效果需更多的前瞻性研究以及更长的随访时间进行验证。

参 考 文 献

- [1] 刘 萍. 中国大陆 13 年宫颈癌临床流行病学大数据评价[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2018,34(1):41-45.
- [2] Abu-Rustum NR, Yashar CM, Bean S, et al. NCCN guidelines insights: cervical cancer, version 1.2020[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(6):660-666.
- [3] Noh JM, Park W, Kim YS, et al. Comparison of clinical outcomes of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in uterine cervical cancer patients receiving surgical resection followed by radiotherapy: a multicenter retrospective study (KROG13-10)[J]. Gynecol Oncol, 2014, 132(3):618-623.
- [4] Lee JY, Lee C, Hahn S, et al. Prognosis of adenosquamous carcinoma compared with adenocarcinoma in uterine cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. Int J Gynecol Cancer, 2014, 24(2):289-294.
- [5] Sun R, Koubaa I, Limkin EJ, et al. Locally advanced cervical cancer with bladder invasion: clinical outcomes and predictive factors for vesicovaginal fistulae[J]. Oncotarget, 2018, 9(10):9299-9310.
- [6] 中国医师协会外科医师分会, 中华医学会外科学分会结直肠外科学组. 中国放射性直肠炎诊治专家共识(2018 版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(12):1321-1336.
- [7] Executive Committee. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema; 2016 consensus document of the international society of lymphology[J]. Lymphology, 2016, 49(4):170-184.
- [8] The WHOQOL Group. The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHOQOL): development and general psychometric properties[J]. Soc Sci Med, 1998, 46(12):1569-1585.
- [9] Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: a gynecologic oncology group study[J]. Gynecol Oncol, 1999, 73(2):177-183.
- [10] Lee KB, Shim SH, Lee JM. Comparison between adjuvant chemotherapy and adjuvant radiotherapy/chemoradiotherapy after radical surgery in patients with cervical cancer: a Meta-analysis[J]. J Gynecol Oncol, 2018, 29(4):e62.
- [11] Okugawa K, Yahata H, Sonoda K, et al. Evaluation of adjuvant chemotherapy after abdominal trachelectomy for cervical cancer: a single-institution experience[J]. Int J Clin Oncol, 2021, 26(1):216-224.
- [12] Uk SL, Ae KY, Young-Ho Y, et al. General health status of long-term cervical cancer survivors after radiotherapy[J]. Strahlenther Onkol, 2017, 193(7):543-551.
- [13] Iwamoto T, Nakahara S, Mibu R, et al. Effect of radiotherapy on anorectal function in patients with cervical cancer[J]. Dis Colon Rectum, 1997, 40(6):693-697.
- [14] 罗 丹, 孔为民, 陈姝宁. 宫颈癌放疗后放射性直肠炎发生情况及其相关因素分析[J]. 医学综述, 2021, 27(2):400-403, 408.
- [15] 李晔雄. 肿瘤放射治疗学[M]. 5 版. 北京: 北京协和医科大学出版社, 2018:1406-1412.
- [16] Allam O, Park KE, Chandler L, et al. The impact of radiation on lymphedema: a review of the literature[J]. Gland Surg, 2020, 9(2):596-602.
- [17] Tada H, Teramukai S, Fukushima M, et al. Risk factors for lower limb lymphedema after lymph node dissection in patients with ovarian and uterine carcinoma[J]. BMC Cancer, 2009, 9:47.
- [18] Kim JH, Choi JH, Ki EY, et al. Incidence and risk factors of lower-extremity lymphedema after radical surgery with or without adjuvant radiotherapy in patients with FIGO stage I to stage II A cervical cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2012, 22(4):686-691.

(责任编辑:唐秋姗)