

• 临床研究 Clinical research •

不同途径新辅助化疗治疗年轻宫颈癌的疗效比较

杨学刚, 周 石, 李政文, 吴 戈, 李 威, 文华长, 吴 辉, 许国辉

【摘要】 目的 比较术前子宫动脉灌注化疗栓塞和静脉化疗治疗年轻宫颈癌患者的临床疗效和不良反应。**方法** 回顾性分析 241 例年龄 ≤ 35 岁宫颈癌患者的临床资料, 其中术前子宫动脉灌注化疗栓塞联合手术治疗 63 例(A 组), 术前静脉化疗联合手术治疗 57 例(B 组), 化疗方案为卡铂(50 mg/m^2)联合吉西他滨($1\ 000 \text{ mg/m}^2$)。比较两组的近期疗效、术中出血量、术后病理结果及不良反应。Kaplan-Meier 法计算生存率等并 Log-rank 法检验。**结果** A 组近期有效率(90.5%)明显高于 B 组(71.9%)($\chi^2=7.5, P<0.05$)。A 组手术切除率(95.2%)高于 B 组(84.2%)。A 组术中出血量(443 ± 263)ml, B 组术中出血量(695 ± 312)ml, 差异有统计学意义($t=4.802, P<0.05$)。A 组 9.5%(6/63)达到病理完全缓解, B 组 5.3%(3/57)达到病理完全缓解, 两组术后病理结果差异有统计学意义($\chi^2=12.3, P<0.05$)。A 组的不良反应较 B 组轻($P<0.05$)。A、B 两组 5 年无进展生存率(PFS)分别为 73.0%、54.4%($\chi^2=4.471, P<0.05$), 总生存率(OS)为 77.8%与 63.2%($\chi^2=3.022, P>0.05$)。临床分期、组织学分级、肿瘤大小(最大径 $\geq 4.5 \text{ cm}$)均是影响年轻宫颈癌 OS 的预后因素 ($P<0.05$)。**结论** 术前子宫动脉灌注化疗栓塞治疗年轻宫颈癌的近期疗效优于术前静脉化疗, 且不良反应轻, 能提高无进展生存率, 但长期生存率提高不明显。

【关键词】 宫颈癌; 年轻妇女; 新辅助化疗; 预后

中图分类号: R737.33 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2015)-04-0342-05

Neoadjuvant chemotherapy via different approaches for the treatment of cervical carcinoma in young female patients: comparison of the therapeutic effect YANG Xue-gang, ZHOU Shi, LI Zheng-wen, WU Ge, LI Wei, WEN Hua-chang, WU Hui, XU Guo-hui. Department of Interventional Radiology, Sichuan Provincial Cancer Hospital, Chengdu, Sichuan Province 610041, China

Corresponding author: XU Guo-hui, E-mail: xgh0913@hotmail.com

【Abstract】 Objective To compare the efficacy and side-effects of preoperative neoadjuvant uterine arterial chemoembolization and venous chemotherapy in treating cervical cancer in young female patients. **Methods** A total of 241 young females (≤ 35 years old) with cervical cancer were enrolled in this study. The clinical data were retrospectively analyzed. The patients were divided into group A ($n=63$) and group B ($n=57$). Patients in group A received preoperative neoadjuvant uterine arterial chemoembolization with subsequent surgery, while patients in group B were treated with preoperative neoadjuvant intravenous chemotherapy followed by surgery. The chemotherapy scheme included carboplatin (50 mg/m^2) and gemcitabine ($1\ 000 \text{ mg/m}^2$). The short-term effect, the amount of blood loss during the surgery, pathological findings and the side-effects of the two groups were compared. The Kaplan-Meier method was used to calculate survival rate, and the log-rank test was used for survival difference analysis. **Results** The short-term response rate of group A was 90.5%, which was significantly higher than that of group B (71.9%), the difference between the two groups was statistically significant ($\chi^2=7.5, P<0.05$). The resection rate of group A was 95.2%, which was higher than that of group B (84.2%). The amount of intra-operative blood loss of group A and group B was (443 ± 263) ml and (695 ± 312) ml respectively, the difference was statistically significant ($t=4.802, P<0.05$). The pathological complete remission of group A and group B was 9.5% (6/63) and 5.3% (3/57).

DOI: 10.3969/j.issn.1008-794X.2015.04.016

作者单位: 610041 四川省肿瘤医院介入科(杨学刚、李政文、吴 戈、文华长、吴 辉、许国辉); 贵阳医学院附属医院介入科(周 石); 湖北省荆门市第二人民医院血管介入科(李 威)

通信作者: 许国辉 E-mail: xgh0913@hotmail.com

respectively; the differences in postoperative pathological results between the two groups were statistically significant ($\chi^2=12.3$, $P<0.05$). The side effect of group A was milder than that of group B ($P<0.05$). The 5-year progression-free survival (PFS) rate of group A and group B was 73.0% and 54.4% respectively ($\chi^2=4.471$, $P<0.05$); and the overall survival (OS) rate of group A and group B was 77.8% and 63.2% respectively ($\chi^2=3.022$, $P>0.05$). In both groups, the clinical stage, the pathological grade and the size (≥ 4 cm) of the tumor were the main factors that could influence the prognosis in young females with cervical cancer ($P<0.05$).

Conclusion The short-term efficacy of preoperative uterine artery chemoembolization is better than that of preoperative intravenous chemotherapy for the treatment of cervical cancer in young female patients. Besides, this therapy carries mild side effect, and it can improve the 5-year progression-free survival rate, although the long-term survival rate has not been obviously improved. (J Intervent Radiol, 2015, 24: 342-346)

【Key words】 cervical cancer; young female; neoadjuvant chemotherapy; prognosis

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤,其发病率有明显上升趋势^[1-2]。年轻宫颈癌患者对保留卵巢功能以及对性生活的要求较高,根治性手术常成为首选治疗方法。新辅助化疗在宫颈癌上也得到广泛应用。子宫动脉灌注化疗和静脉化疗这 2 种宫颈癌新辅助化疗方式均取得了不错的疗效^[3]。

1 材料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2000—2010 年本院收治的 120 例年轻宫颈癌患者(年龄 ≤ 35 岁)的临床资料。术前采用子宫动脉灌注化疗栓塞联合手术 63 例(A 组),采用静脉化疗联合手术 57 例(B 组)。所有病例均经病理确诊、首次治疗、不伴其他恶性肿瘤病史;治疗前均接受实验室检查(血常规、肝肾功能、CEA)、妇科、X 线胸片、腹部超声和盆腔 MRI 检查。A 组中位年龄 30(20~35)岁,B 组中位年龄 31(21~35)岁;两组患者一般临床资料对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般临床资料对比

参数	A 组/例	百分率/%	B 组/例	百分率/%
分期	63		57	
I B2 期	33	52.4	28	49.1
II A 期	17	27.0	20	35.1
II B 期	13	20.6	9	15.8
肿瘤最大径/cm				
< 4.5	35	55.6	34	59.6
≥ 4.5	28	44.4	23	40.4
病理类型				
鳞癌	55	87.3	48	84.2
非鳞癌	8	12.7	9	15.8
组织学分级				
低分化	12	19.0	11	19.3
中分化	33	52.4	29	50.9
高分化	18	28.6	17	29.8

1.2 方法

1.2.1 新辅助化疗 所有患者卡氏(KPS)评分均 ≥ 80 分,无介入手术及化疗禁忌证,患者及家属对治疗方法知情并签署同意书。A 组采用子宫动脉灌注化疗栓塞^[4]:经双侧子宫动脉灌注卡铂(50 mg/m^2)和吉西他滨($1\ 000 \text{ mg/m}^2$),灌注完后用明胶海绵颗粒(粒径 $700\sim 1\ 000 \mu\text{m}$)栓塞双侧子宫动脉,直至末梢不显影。间隔 3 周治疗 1 次,共 1~2 次。B 组采用静脉化疗,化疗方案同 A 组,每个疗程 2 d,间隔 7~10 d,共 1~2 个疗程。

1.2.2 手术治疗 每次新辅助化疗前均行盆腔增强 MRI 及妇科检查,综合评估有手术机会者,立即接受广泛子宫切除联合盆腔淋巴结清扫术及主动脉旁淋巴结取样;对于新辅助化疗后疗效评估为稳定,但患者积极要求手术者,亦采用手术治疗。

1.2.3 疗效评价 采用实体瘤疗效评价标准:完全缓解(CR),指肿瘤完全消失;部分缓解(PR),指肿瘤最大径之和缩小 $\geq 30\%$ 以上,并至少维持 4 周;稳定(SD),指肿瘤最大径之和缩小未达 PR,或增大未达 PD;进展(PD),指肿瘤最大径增大 $\geq 20\%$,或出现新病灶,但原病灶分裂不计在内。CR 和 PR 为有效,SD 和 PD 为无效。术后病理反应判定根据恶性肿瘤放(化)疗后的形态学变化标准:I 度,指肿瘤细胞不同程度退行性变;II 度,指肿瘤细胞大部分消失;III 度,指肿瘤细胞完全消失,原肿瘤部位纤维组织增生。

1.2.4 辅助治疗 术后全盆腔外照射组织量为 $46\sim 50 \text{ Gy}$,腔内治疗阴道黏膜下 0.5 cm 处组织量为 10 Gy 。

1.2.5 不良反应评价标准 化疗不良反应评价参照 WHO 抗肿瘤药物急性及亚急性不良反应分度评价标准,分为 0~IV 度 5 个级别。

1.2.6 随访 所有患者从确诊时开始随访。累计生存定义为从确诊时间至末次随访或死亡时间。无瘤生存时间定义为从手术时间至复发或末次随访时间。每 3 个月随访 1 次,随访至患者死亡或者失去联系,随访截止 2013 年 12 月 30 日。随访内容包括妇科检查、盆腔超声、阴道残端细胞学涂片及 X 线胸片检查。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计软件包进行资料分析,计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验分析;计数资料的比较采用 χ^2 检验;累计生存分析采用 Kaplan-Meier 法;生存率比较采用 log-rank 检验。

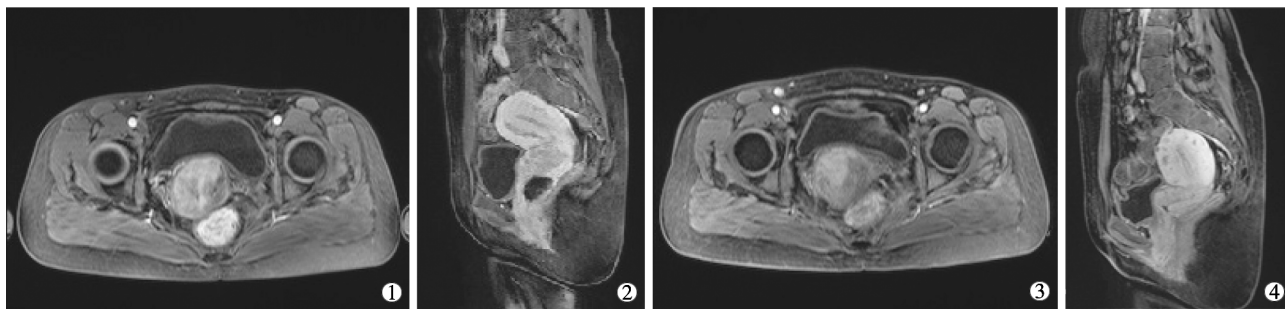
2 结果

2.1 DSA 造影表现

宫颈癌主要供血动脉—双侧子宫动脉主干有不同程度的增粗、迂曲,肿瘤血供丰富,肿瘤明显染色。

2.2 近期疗效

A 组化疗前后的宫颈肿瘤最大径 (5.5 ± 0.8)cm 和 (3.1 ± 0.7)cm,差异有统计学意义 ($t=16.5, P<0.05$) (图 1);B 组为 (5.4 ± 0.9)cm 和 (3.5 ± 0.8)cm,差异无统计学意义 ($t=11.9, P>0.05$);A 组的近期疗效优于 B 组 ($t=3.1, P<0.05$)。A 组有效率 90.5% (57/63),B 组有效率 71.9% (38/57),2 组差异有统计学意义 ($\chi^2=7.5, P<0.05$),见表 2。



①②子宫动脉灌注化疗栓塞治疗前,子宫颈肿瘤巨大肿块,不均匀强化,子宫颈僵硬;③④治疗后,肿瘤明显缩小,子宫颈柔软塌陷

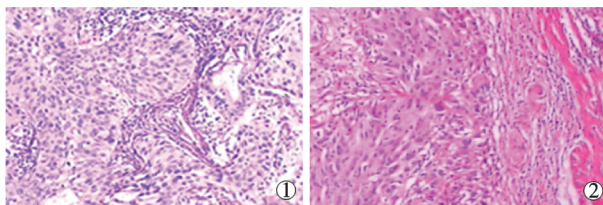
图 1 经子宫动脉化疗栓塞前后图像

表 2 两组患者近期疗效比较

组别	n	CR	PR	SD	百分率(%)	χ^2	P 值
A 组	63	17	40	6	90.5(57/63)	7.5	<0.05
B 组	57	11	30	16	71.9(38/57)		

A 组 60 例获得了手术机会,切除率 95.2% (60/63),其中鳞癌手术切除率 98.2% (54/55),非鳞癌手术切除率 6/8,3 例接受 3 次介入治疗后,肿瘤体积缩小,但与周围脏器分界不清,手术切除困难,家属及患者要求放弃手术,改为同步放化疗。B 组 48 例获得了手术机会,切除率 84.2% (48/57),其中鳞癌手术切除率 89.6% (43/48),非鳞癌手术切除率 5/9;9 例化疗 3 个疗程后,综合评估无法手术切除,改为同步放化疗。A 组术中出血量 (443 ± 263)ml,手术时间为 (3.8 ± 1.0)h;B 组术中出血量为 (695 ± 312)ml,手术时间为 (4.3 ± 1.1)h;A 组术中出血量少于 B 组 ($t=4.802, P<0.05$);但手术时间无差异 ($t=2.7, P>0.05$)。

术后病理结果:术后病理切片中可见肿瘤细胞大量坏死及淋巴结细胞浸润(图 2)。A 组阴道残端无残留,9.5% (6/63) 达到病理完全缓解;B 组 3 例手术切缘阳性,5.3% (3/57) 达到病理完全缓解;两组术后病理结果差异有统计学意义 ($\chi^2=12.3, P<0.05$),见



①肿瘤细胞成团状紊乱,明显异型性肿瘤细胞;②子宫动脉灌注化疗栓塞治疗后术后切片示肿瘤组织片状坏死和淋巴细胞浸润

图 2 肿瘤栓塞前后病理所见

表 3 两组患者术后病理比较

组别	切缘阳性	宫旁受侵	脉管癌栓	淋巴结转移	宫颈深肌层浸润	χ^2	P 值
A 组	0	2	1	1	2	12.3	<0.05
B 组	3	3	4	6	3		

表 3。

2.3 累计生存率的比较

A 组 5 年无进展生存率(PFS)、累计生存率(OS)分别为 73.0%、77.8%;B 组分别为 54.4%、63.2%。见表 4。

2.4 不良反应

A、B 两组主要不良反应是骨髓抑制和消化道不良反应(见表 5)及不同程度的脱发;此外,导致肝功能异常者 A 组 3 例,B 组 2 例;B 组 2 例全身肌肉

表 4 120 例年轻宫颈癌患者预后影响因素的单因素分析

因素	5 年 PFS(%)	χ^2	P 值	5 年 OS(%)	χ^2	P 值
分期						
I B2 期	82.2	5.026	0.025	84.4	4.404	0.036
II 期	60.9			65.2		
肿瘤最大径/cm						
<4.5	85.2	12.18	0.000	87.0	10.542	0.001
≥4.5	51.4			56.8		
病理类型						
鳞癌	73.1	0.719	0.396	75.6	0.24	0.624
非鳞癌	61.5			69.2		
组织学分级						
高分化	83.3	6.553	0.038	88.9	6.977	0.031
中分化	77.1			79.2		
低分化	52.0			56.0		
术前新辅助化疗方式						
动脉化疗	73.0	4.471	0.034	77.8	3.022	0.082
静脉化疗	54.4			63.2		

表 5 两组患者骨髓抑制及消化道不良反应比较

组别	例数	骨髓抑制					χ^2 值	P 值	消化道反应					χ^2 值	P 值
		0 度	I 度	II 度	III 度	IV 度			0 度	I 度	II 度	III 度	IV 度		
A 组	63	6	30	16	11	0	10.44	<0.05	26	26	9	2	0	10.87	<0.05
B 组	57	0	22	20	12	3			10	29	11	4	3		

疗。局部晚期宫颈癌通过术前辅助化疗降期而获得手术切除机会。子宫颈癌供血动脉主要是髂内动脉的前干分支子宫动脉,这给动脉灌注化疗栓塞提供了解剖学基础^[6]。

本研究 A 组子宫动脉灌注化疗栓塞前后肿瘤缩小明显,最大径差异有统计学意义($P<0.05$);而 B 组静脉化疗后子宫颈肿瘤有缩小,但变化不明显($P>0.05$)。两种不同化疗途径获得近期疗效差异明显($P<0.05$)。栓塞子宫动脉减少肿瘤的血供,造成瘤体缺血坏死,有利于减轻瘤体与周围组织的粘连,手术界面易于剥离,减少术中出血量^[7]。本研究中 A 组术中出血量(443 ± 263)ml 较 B 组(695 ± 312)ml 少($P<0.05$)。本研究中 A 组有效率 90.5%,稍低于文献,但优于 B 组的 71.9%($P<0.05$);完全缓解率 26.9%(17/63)高于 B 组的 19.3%(11/57),稍低于上述文献报道的 31.8%^[8],这可能与化疗方案不同相关;B 组完全缓解率 19.3%(11/57)与文献报道的 20%相近^[3]。A 组手术切除率 95.2%高于 B 组的 84.2%;A 组术后病理缓解率为 9.5%稍低于文献报道,但高于 B 组的 5.3%。本组结果与姬红等^[9]报道的相近,A 组完全缓解率 28.6%,缓解率 85.7%,较 B 组完全缓解率 18.7%,缓解率 49.8%,两者差异有统计学意义($P<0.05$)。

120 例年轻宫颈癌单因素分析结果表明临床分期、组织学分级、肿瘤直径均与 5 年总生存率有关

酸痛和关节疼痛,对症治疗症状缓解。A 组 13 例子宫动脉灌注化疗栓塞后出现低热,5 例下腹部疼痛和(或)坠胀感,6 例穿刺点部位出现小片瘀斑,但无大面积的渗血或血肿,无下肢静脉血栓形成。

3 讨论

同步放化疗仍然是中晚期宫颈癌的标准治疗方法。然而,新辅助化疗联合外科手术在近 20 年也逐渐成为局部晚期宫颈癌的治疗方式之一,且 5 年总生存率达到 45%~83%^[4]。

放疗也会损伤正常组织,尤其是年轻患者的卵巢,造成其分泌功能受损,更年期提前,性生活质量下降。年轻宫颈非鳞癌的病理类型明显多于老年宫颈癌^[5]。非鳞癌对放疗的敏感性差,需争取手术治

($P<0.05$);不同化疗途径对年轻宫颈癌的 5 年总生存率无明显影响($P>0.05$),但两组患者的无病生存率存在明显的差异($P<0.05$)。这主要是术前子宫动脉灌注化疗栓塞能使肿瘤组织分化降级,同时杀灭肿瘤周围的微小转移灶和亚临床灶,减少了术后的危险因素,减少了复发者,提高了无进展生存率,同时也改善了生活质量。

综上所述,子宫动脉灌注化疗栓塞较静脉化疗具有更好的降期效果,能提高手术切除率,可改善年轻宫颈癌 PFS,但长期生存率改善不明显($P<0.05$)。本研究是回顾性分析,病例数有限,关于如何提高年轻宫颈癌患者的长期生存率,还需进一步的多中心前瞻性研究。

[参考文献]

- [1] Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Parkin DM, et al. Global burden of cancer in 2008: a systematic analysis of disability-adjusted life-years in 12 world regions [J]. Lancet, 2012, 380: 1840-1850.
- [2] 李雪,孔为民,韩超,等.首都医科大学附属北京妇产医院 1992-2011 年间宫颈癌发病趋势分析[J].中华妇幼临床医学杂志:电子版,2013,9: 310-314.
- [3] 张蓉,李斌,白萍,等.紫杉醇联合铂类在局部晚期宫颈癌新辅助化疗中的应用[J].中华肿瘤杂志,2011,33: 616-620.

- [4] Chen H, Liang C, Zhang L, et al. Clinical efficacy of modified preoperative neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced (stage I B2 to II B) cervical cancer: randomized study[J]. Gynecol Oncol, 2008, 110: 308-315.
- [5] 刘兰芳, 孙海燕. 831 例 35 岁以下妇女宫颈癌的临床病理特点和预后[J]. 中国癌症杂志, 2008, 18: 298-301.
- [6] 中国解剖学会体质调查委员会. 中国人解剖学数值[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 299.
- [7] 张国福, 田晓梅, 韩志刚, 等. 介入化疗栓塞在宫颈癌术前的临床应用[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18: 97-99.
- [8] Tsubamoto H, Maeda H, Kanazawa R, et al. Phase II trial on neoadjuvant intravenous and trans-uterine arterial chemotherapy for locally advanced bulky cervical adenocarcinoma [J]. Gynecol Oncol, 2013, 129: 129-134.
- [9] 姬红, 姚安梅. 两种新辅助化疗治疗局部晚期宫颈癌的疗效比较[J]. 现代肿瘤医学, 2010, 18: 2040-2042.

(收稿日期:2014-08-14)

(本文编辑:俞瑞纲)

• 临床研究 Clinical research •

B 型超声引导 ^{125}I 粒子植入治疗溶骨性骨转移瘤 18 例

江 旭, 颜红菊, 陈文会, 李 慧, 刘敬禹, 王卫星, 杨聚鹏, 杨继金

【摘要】 目的 观察 B 型超声(B 超)引导下经皮穿刺 ^{125}I 粒子植入姑息性治疗溶骨性骨转移瘤的疗效。**方法** 对 2011 年 2 月至 2013 年 12 月收治的 18 例晚期肿瘤患者的溶骨性骨转移瘤采用 B 超实时引导经皮穿刺植入 ^{125}I 粒子,术前、术后 3 d 以及术后 1 个月根据视觉模拟评分法(VAS)对疼痛评分。所有治疗病灶术后 1 个月复查 CT 检测肿瘤大小变化,观察粒子分布情况,必要时重复治疗。根据 CT 结果,按实体瘤的疗效评价标准(RECIST)评价疗效。**结果** 18 例患者进行 33 次手术,术后 3 d 局部疼痛较术前已有明显改善,与术前 VAS 比较 $P=0.000$,差异有统计学意义。术后 1 个月疼痛仍能较好控制, $P=0.000$,差异有显著统计学意义。末次手术后 1 个月与基线相比观察疗效:CR 0 例(0%),PR 11 例(61.1%),SD 6 例(33.3%),PD 1 例(5.6%),局部控制率(CR+PR)61.1%。无严重的放疗并发症。**结论** B 超引导简便,可重复性好,能安全、有效地引导经皮穿刺 ^{125}I 粒子植入近距离放射治疗溶骨性骨转移瘤,在不采用治疗计划系统(TPS)的情况下,也能获得较好的局部控制率,疼痛缓解显著。

【关键词】 超声;骨转移; ^{125}I 粒子;近距离放射治疗

中图分类号:R681.5 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2015)-04-0346-04

Ultrasound-guided percutaneous ^{125}I seed implantation for the treatment of osteolytic metastases: clinical analysis of 18 cases JIANG Xu, YAN Hong-ju, CHEN Wen-hui, LI Hui, LIU Jing-yu, WANG Wei-xing, YANG Ju-peng, YANG Ji-jin. Department of Interventional Radiology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: YANG Ji-jin, E-mail: jijinyang@sina.com

【Abstract】 Objective To assess the effect of ultrasound-guided percutaneous ^{125}I seed implantation for the treatment of osteolytic metastases. **Methods** From February 2011 to December 2013, a total of 18 patients with advanced cancer complicated by osteolytic metastases received ultrasound-guided percutaneous implantation of ^{125}I seeds. According to visual analog score (VAS) the pain was estimated before and 3 days as well as one month after the treatment. One month after the treatment follow-up CT scan was performed in all patients to check the tumor size and the distribution of ^{125}I seeds, and the therapy was repeated if necessary. The efficacy was evaluated according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST). **Results** A

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2015.04.017

作者单位: 200433 上海 第二军医大学长海医院介入科(江 旭、颜红菊、陈文会、李 慧、刘敬禹、王卫星、杨继金);长春一汽总医院普外科(杨聚鹏)

通信作者: 杨继金 E-mail: jijinyang@sina.com