文章编号:1000-5404(2011)12-1289-04

论著

新辅助化疗对早期巨块型宫颈癌淋巴结转移及生存的意义

李 蕊,刘 斌,梅耀宇,令狐华 (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院妇产科)

【摘要】 **目的** 探讨新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy,NACT)对早期巨块型宫颈癌淋巴结转移及生存的意义。**方法** 回顾性分析165例Ⅰb$_2$~Ⅱa期巨块型宫颈癌患者的病例资料并进行随访,根据术前是否行化疗分为NACT组(n=68)和直接手术组(n=97),比较2组淋巴结转移率及生存情况。**结果** NACT及直接手术组发生淋巴结转移的患者转移率差异无统计学意义(13.2% *vs* 16.5%,P=0.565);但化疗应答者淋巴结转移率则明显低于无应答者(4.8% *vs* 26.9%,P=0.031)。按阳性淋巴结数目计算,NACT组盆腔淋巴结转移率亦低于直接手术组(1.2% *vs* 2.8%,P=0.002)。截至随访时间止,淋巴结阳性者5年生存率低于淋巴结阴性者(63.0% *vs* 86.0%,P=0.252)。NACT组5年生存率高于直接手术组(91.0% *vs* 77.0%,P=0.274)。对化疗应答者5年生存率高于直接手术组(93.0% *vs* 87.0%,P=0.145)。**结论** 新辅助化疗可以控制宫颈癌淋巴结受累,但对5年生存率及总生存率的影响尚未显示出明显优势。

【关键词】 宫颈癌;新辅助化疗;淋巴结转移;生存率
【中图法分类号】 R73-37;R730.53;R737.33 【文献标志码】 A

Significance of neoadjuvant chemotherapy for lymphatic metastasis and survival in patients with early bulky cervical cancer

Li Rui, Liu Bin, Mei Yaoyu, Linghu Hua (Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

【**Abstract**】 **Objective** To study the significance of neoadjuvant chemotherapy (NACT) for pelvic lymphatic metastasis in patients with early bulky cervical cancer and their survival. **Methods** Clinical data about 165 patients with stage Ⅰb$_2$/Ⅱa bulky cervical cancer were retrospectively analyzed. The patients were divided into NACT group (n=68) and direct operation group (n=97). Lymphatic metastasis and survival rates were compared in the two groups. **Results** No significant difference was found in lymphatic metastasis between the two groups (13.2% *vs* 16.5%, P=0.565). However, the lymphatic metastasis rate was significantly lower in patients who responded to NACT than in those who did not respond to NACT (4.8% *vs* 26.9%, P=0.031) while the pelvic lymphatic metastasis rate was lower in NACT group than in direct operation group (1.2% *vs* 2.8%, P=0.002). By the end of follow-up, the 5-year survival rate was lower in patients with positive lymphatic metastasis than in those with negative lymphatic metastasis (63.0% *vs* 86.0%, P=0.252) while higher in NACT group than in direct operation group (91% *vs* 77%, P=0.274) and in patients who responded to NACT than in those who did not respond to NACT (93% *vs* 87%, P=0.145). **Conclusion** NACT can control the involved lymph nodes in cervical cancer with no significant effect on the 5-year and total survival rates of patients with early bulky cervical cancer.

【**Key words**】 cervical cancer; neoadjuvant chemotherapy; pelvic node metastasis; survival

Supported by the Starting Funds for Personnels Returning From Overseas of Ministry of Education (2007). Corresponding author: Linghu Hua, Tel: 86-23-89011090, E-mail: linghu_hua@163.com

随着筛查手段的逐步提高和大面积普查的开展,宫颈癌在世界范围内的发病率及死亡率已经下降,但在发展中国家,由于经济及社会等因素的影响,发病率逐渐上升,并呈现年轻化趋势[1]。对于早期巨块型宫颈癌(Ⅰb$_2$~Ⅱa期),其治疗方式尚无统一意见。新辅助化疗的出现为宫颈癌的治疗提供了一种选择,其疗效主要在于:缩小肿瘤体积,提高可手术性;增强对放疗的敏感性,减少乏氧细胞的比例;降低病理危险因素,控制微转移[2],但对淋巴结转移的作用却有待研

【基金项目】 教育部留学回国人员科研启动基金(2007)
【通信作者】 令狐华,电话:(023)89011090,E-mail:linghu_hua@163.com

究探讨。本研究回顾性分析了165例早期巨块型宫颈癌患者的资料并进行随访，比较分析新辅助化疗组与直接手术组的淋巴结转移及生存情况，探讨新辅助化疗对早期巨块型宫颈癌盆腔淋巴结转移及生存的意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1998年1月至2008年12月我院收治的早期巨块型宫颈癌（FIGO分期Ⅰb$_2$～Ⅱa期）行根治性手术治疗的患者共224例，对其中资料完整的169例进行分析，遵循下列纳入标准。①有异常阴道流血流液、性交后出血或白带异常等症状；②结合病史、妇科查体、B超、宫颈活检及病理学初次明确诊断为宫颈癌，必要时行静脉肾盂造影、膀胱镜及乙状结肠镜检查；③FIGO分期为Ⅰb$_2$～Ⅱa期；④肝肾功能均正常，无明显化疗禁忌证；⑤知情同意。排除标准：①术前行放疗；②有其他恶性疾病史；③有其他合并症存在。169例患者中有4例被排除，入组患者共165例。

1.2 治疗方法

将165例患者分为2组。经与患者充分沟通后选择新辅助化疗（neoadjuvant chemotherapy，NACT）加手术或直接手术，2组间患者的临床病理特征无明显统计学差异（$P>0.05$，表1）。NACT组（$n=68$）患者首先进行以铂类为基础的化疗1～3次，间隔3周，化疗结束后根据WHO疗效判定标准判断化疗后病灶的缓解情况，再行广泛性全子宫切除术及盆腔淋巴结清扫术。直接手术组（$n=97$）患者在完善相关检查无明显禁忌后直接行广泛性全子宫切除术及盆腔淋巴结清扫术。术后病检如发现有分化程度低、深肌层浸润、宫旁浸润或淋巴结阳性者，再辅以化疗或放疗。根据各组患者术后病理所显示低位盆腔淋巴结和高位盆腔淋巴结的状态，分别计算阴性预测值和阳性预测值。

表1 NACT组和直接手术组的临床病理特征

临床病理特征	NACT组（$n=68$）	直接手术组（$n=97$）	P	统计值
年龄（岁）	39.7±7.69	42.4±9.66	0.065	$t=-1.856$
临床分期[例（%）]				
Ⅰb$_2$	30（44.1）	56（57.7）		
Ⅱa	38（55.9）	41（42.3）	0.085	$\chi^2=4.925$
病理类型[例（%）]				
鳞癌	63（92.6）	82（84.5）		
腺癌	4（5.9）	13（13.4）	0.277	$\chi^2=2.570$
腺鳞癌	1（1.5）	2（2.1）		
组织学分级[例（%）]				
Ⅰ	7（10.3）	11（11.3）		
Ⅱ	48（70.6）	60（61.9）	0.471	$\chi^2=1.505$
Ⅲ	13（19.1）	26（26.8）		

1.3 电镜观察转移淋巴结的凋亡

术中分别采集NACT组患者中化疗应答者和无应答者（各2例）肿大的临床可疑阳性淋巴结，标注后经病理证实为转移淋巴结，采用透射电镜观察其凋亡情况。

1.4 随访

患者自手术日通过电话及信件随访至2010年3月。总生存期定义为初次手术结束至宫颈癌所导致的死亡时间，或至随访时间截止。

1.5 统计学分析

采用SPSS 16.0统计软件，2组对象的构成比较行χ^2检验，淋巴结转移率的比较行χ^2检验，生存分析采用寿命表法及Kaplan-Meier分析；生存率曲线的比较行Log-Rank检验。

2 结果

2.1 新辅助化疗后临床缓解情况

NACT组经过以铂类为基础的化疗后，60例肿瘤体积有不同程度缩小，其中42例达到完全缓解或部分缓解，18例有所缩小但未达到缓解标准，8例无明显变化，无局灶进展病例；临床有效率61.8%（42/68），其中病理显效者13.2%（9/68），病理显效者均无盆腔淋巴结受累证据。我们将42例完全缓解或部分缓解者称为化疗应答者，另26例称为化疗无应答者。

2.2 化疗副反应

NACT组出现的副反应有骨髓抑制、胃肠道反应、脱发、肢体麻木、心悸、口腔溃疡、电解质紊乱等，经对症处理后均好转。

2.3 手术并发症

患者出现的手术并发症有尿路感染、尿潴留、淋巴囊肿、切口愈合不佳、黏连性肠梗阻、肾积水、深静脉血栓。NACT组及直接手术组并发症的发生率分别为19.1%（13/68）和17.5%（17/97），二者比较差异无统计学意义（$P=0.794$）。

2.4 淋巴结转移情况

NACT组及直接手术组发生的淋巴结转移率为13.2%（9/68）和16.5%（16/97），二者比较差异无统计学意义（$P=0.565$）；NACT组中42例有应答的患者中有2例发生了淋巴结转移，转移率4.8%（2/42），明显低于无应答者26.9%（7/26，$P=0.031$）。在NACT组中，共清除1 387枚淋巴结，其中17枚为阳性（1.2%），全部为闭孔或髂外淋巴结；直接手术组中，共清除1 970枚淋巴结，其中56枚阳性（2.8%），包括闭孔及髂外淋巴结共44枚，髂内、髂总、腹股沟深淋巴结共12枚。每例患者清除的淋巴结枚数及阳性淋巴结枚数之间无相关性，但2组的淋巴结转移率之间差异有统计学意义（$P=0.002$）。NACT组有淋巴结转移9例，阳性淋巴结枚数为17，故淋巴结阳性患者平均阳性淋巴结数目为1.89（17/9），低于直接手术组3.5（56/16）。

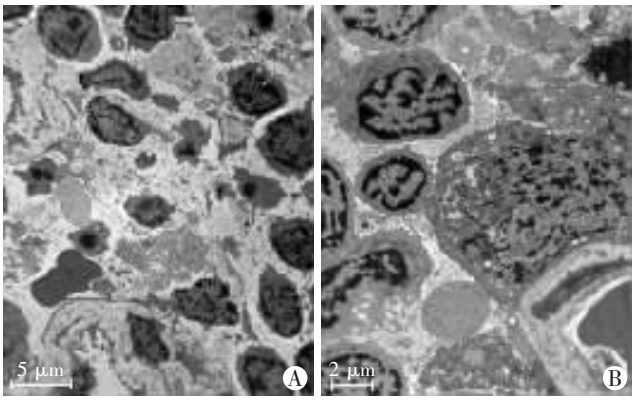
2.5 电镜下观察新辅助化疗后转移淋巴结的凋亡情况

透射电镜下观察对NACT组化疗应答和无应答患者转移淋巴结的凋亡情况。对NACT有应答者转移淋巴结内的肿瘤细胞呈明显凋亡（图1A）；对NACT无应答者转移淋巴结内肿瘤细胞增生活跃，无明显凋亡（图1B）。

2.6 转移淋巴结的预测

在NACT组中，59例低位盆腔淋巴结（lower pelvic node，LPN）阴性的患者中高位盆腔淋巴结（upper pelvic node，UPN）均为阴性，计算其阴性预测值为100%；9例LPN阳性的患者中UPN亦均为阴性，阳性预测值为0。而在直接手术组中，83例LPN为阴性的患者中有81例UPN为阴性，阴性预测值为

97.6%；14 例 LPN 为阳性的患者中 4 例 UPN 为阳性，阳性预测值为 28.6%。



A：化疗应答者淋巴结内的肿瘤细胞明显凋亡；B：化疗无应答者淋巴结内肿瘤细胞增生活跃

图 1　NACT 组患者淋巴结内肿瘤细胞的超微结构观察

2.7　术后辅助治疗情况

对手术后部分有病理危险因素的患者进行了辅助化疗或放疗，在 NACT 组有 19 例进行了术后辅助治疗，其中化疗应答者 6 例；在直接手术组有 24 例进行了术后辅助治疗。

2.8　生存分析

截至随访时间止，共 123 例患者有完整的随访资料，其中 NACT 组 57 例，直接手术组 66 例。随访时间为 9 个月至 116 个月，中位随访时间 37 个月。随访过程中共有 11 例患者因复发或转移而死亡，NACT 组 3 例，直接手术组 8 例。2 组的 5 年生存率分别为 91.0% 和 77.0%；随时间的延长，2 组的生存率逐渐下降，NACT 组生存率高于直接手术组，但差异并无统计学意义（$\chi^2 = 1.196$，$P = 0.274$），见图 2。

在 57 例有随访资料的 NACT 组患者中，化疗应答者有 37 例，无应答者 20 例。有应答者 5 年生存率 93.0%，无应答者 87.0%；将有应答者及无应答者分别与直接手术组比较，以 Log-Rank 时序检验各组生存率曲线。有应答者生存率高于直接手术组，但差异无统计学意义（$\chi^2 = 2.121$，$P = 0.145$，图 3）。无应答者生存率也高于直接手术组，差异无统计学意义（$\chi^2 = 0.000$，$P = 0.988$，图 4）。

在 123 例患者中，有 20 例病理检查淋巴结呈阳性，其 5 年生存率为 63.0%；103 例淋巴结为阴性，其 5 年生存率为 86.0%；随时间的延长，两组的生存率逐渐下降，淋巴结阴性者生存率高于淋巴结阳性者，但差异并无统计学意义（$\chi^2 = 1.312$，$P = 0.252$），见图 5。

3　讨论

早期巨块型宫颈癌至今尚无标准治疗方案。传统的同步放化疗虽然可以显著改善患者的生存，但由于放疗对于卵巢及阴道功能会造成严重毁损而影响患者生存质量[3]，目前已经有研究表明 NACT 后手术可以使患者的淋巴结转移率降低[4]、缓解率及生存率提高，且对生活质量及性功能无明显影响。

3.1　关于新辅助化疗后病灶的缓解情况

NACT 组患者，经术前化疗后 85% 的病灶有不同程度的缩小，所有患者的临床症状均获得缓解并获得手术机会。当然，这其中也有不尽人意之处，临床有效率仅 62%。据报道影响缓解率的因素主要有病理类型及病灶大小；鳞癌比腺癌或腺鳞癌对化疗的反应率高[4]。本组病例中，鳞癌的反应率为 62.3%，腺癌及腺鳞癌反应率为 57.1%，差异没有统计学意义（$P = 0.546$），这与非鳞癌病例数目偏少有一定关系，还需要大量的病例研究来证实。

3.2　新辅助化疗与淋巴结转移

与同期别患者比较，早期巨块型宫颈癌患者发生淋巴结转移的几率更高。而淋巴结受累与否是宫颈癌重要的独立预后因素，与有无转移以及转移的数目及部位都是有关的。有 1 个淋巴结受累和无淋巴结受累的预后几乎是一样的，但多个淋巴结受累的话生存率就大大降低，低位淋巴结受累的预后要比高位淋巴结受累预后好些[5]。Takeda 等[6] 研究曾报道，有 3 枚或更多的阳性盆腔淋巴结患者预后更差，与腹主动脉旁淋巴结阳性者类似。

本研究结果显示，术前行新辅助化疗者与直接手术组相比，发生淋巴结转移病例的比率无明显差别，但有应答者发生淋巴结转移病例的比率明显下降；而如果从转移淋巴结阳性率（1.2% *vs* 2.8%）来看，NACT 组

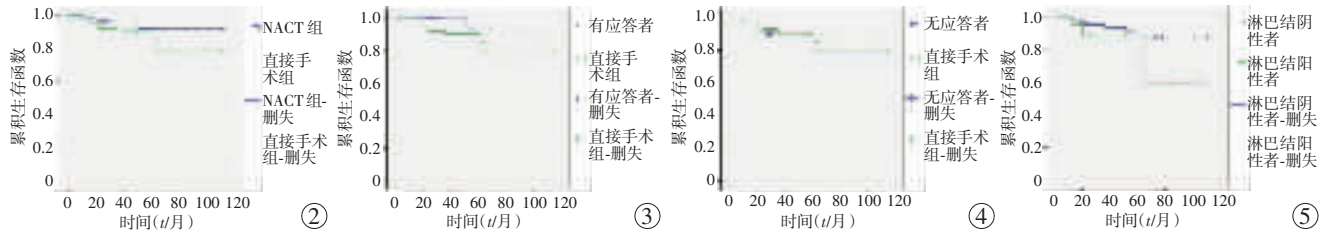


图 2　NACT 组与直接手术组总生存曲线比较

图 3　化疗应答者与直接手术组生存曲线比较

图 4　化疗无应答者与直接手术组生存曲线比较

图 5　淋巴结阴性与阳性患者生存曲线比较

的淋巴结转移率则明显降低($P=0.002$)；同时有转移者平均阳性淋巴结数目亦减少(1.89 *vs* 3.5)，而且没有高位淋巴结受累证据，这些结果支持术前新辅助化疗具有控制早期巨块型宫颈癌患者腹膜后淋巴结转移的作用，特别是对于应答良好者。有报道发现新辅助化疗后淋巴结转移率比预想的更低，故认为新辅助化疗对于控制淋巴结转移比缩小原发病灶更有效[7]。本组临床反应率与其他报道一样，是以原发病灶大小的改变来判断临床反应性，而临床有效者的淋巴结阳性率明显低于无效者，其中9例局部病灶病理显效者(9/68，13.2%)均无盆腔淋巴结受累证据，提示新辅助化疗对淋巴结转移的控制作用与局部病灶的反应性是一致的。

此外，为进一步了解新辅助化疗后对转移淋巴结的作用，我们观察了新辅助化疗后临床应答良好者与非应答者转移淋巴结内肿瘤细胞的凋亡情况。发现临床应答者转移的淋巴结生发中心内癌细胞可见到明显的凋亡现象，而临床无应答者转移淋巴结内细胞增生活跃，无凋亡发生。这提示对于那些临床有效者，新辅助化疗可能通过诱导盆腔淋巴结细胞的凋亡，控制宫颈癌的淋巴结转移。

3.3 术前新辅助化疗与直接手术生存情况比较

过去20年的经验证实了新辅助化疗加手术这一治疗方式对早期巨块型宫颈癌患者局部病灶的有效控制，但现有资料似乎都没有显示出其明显的生存优势。研究[8]表明，此种治疗方式与根治性放疗相比，能够明显改善生存。但与同步放化疗以及单纯手术的比较尚未得出确切结论。欧洲癌症研究治疗中心(EORTC)对于同步放化疗以及新辅助化疗后手术这两种治疗方式正在进行临床试验，我们对其结果拭目以待。本研究主要针对新辅助化疗后手术与直接手术相比较。关于这两种治疗方式对于生存率的影响文献报道不一。本结果中，NACT组较直接手术组5年生存率及总体生存率均有所提高，但无明显统计学差异；这与Eddy等[9]的GOG研究结果以及Rydzewska等[10]关于新辅助化疗的综述结论是一致的。这至少说明术前新辅助化疗没有延误患者的治疗时机，不过仍然需要大样本量的随访研究加以证实。新辅助化疗可以降低淋巴结的转移率，但对生存率无明显影响，究其原因，可能同化疗方案有关，因此一些新的化疗药物如替扎拉明、妥西单抗等正在实验中；也可能与化疗疗程有关，本组患者在术前给予2～3次化疗，术后若无病理危险因素，则未添加辅助治疗，生存率无明显改善，是否疗程过短所致尚不明确。

由于较少研究得出术前新辅助化疗在总体生存上优于直接手术的结论，Kim等[11]提出假说：由于新辅助化疗使得转移的病灶缩小后变得更加隐匿，在病理检查的时候不易检出；这些被漏检的转移淋巴结或其他微小转移病灶就可能使高危患者逃逸本应补充的辅助治疗，导致复发，降低了无瘤生存率或总生存率，这样可能反而会对NACT的意义产生负面影响。如果这个假说成立，在术后的病理检查时就要求更高的检测手段，比如通过联合HE染色、连续切片以及免疫组织化学染色检测微小转移灶的超分期技术，就可能帮助我们验证这一假说是否正确。同时还需要更多、更大型的前瞻性研究来证实术前新辅助化疗的优越性，这也是我们目前仍在进行并将持续努力的工作。术前新辅助化疗可以缩小病灶体积，降低淋巴结转移率，但对生存情况的影响还需要大量的病例以及前瞻性研究来进一步证实。

参考文献：

[1] 林臻，黄薇. 青年宫颈癌265例临床和病理特点分析[J]. 第三军医大学学报，2006，28(14)：1539－1540.

[2] Colombo N，Peiretti M. Critical review of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery for locally advanced cervical cancer [J]. Int J Gynecol Cancer，2010，20(11 Suppl 2)：S47－S48.

[3] Greimel E R，Winter R，Kapp K S，*et al*. Quality of life and sexual functioning after cervical cancer treatment：a long-term follow-up study [J]. Psychooncology，2009，18(5)：476－482.

[4] Chen H，Liang C，Zhang L，*et al*. Clinical efficacy of modified preoperative neoadjuvant chemotherapy in the treatment of locally advanced (stage ⅠB2 to ⅡB) cervical cancer：randomized study[J]. Gynecol Oncol，2008，110(3)：308-315.

[5] Gien L T，Covens A. Lymph node assessment in cervical cancer：prognostic and therapeutic implications[J]. J Surg Oncol，2009. 99(4)：242－247.

[6] Takeda N，Sakuragi N，Takeda M，*et al*. Multivariate analysis of histopathologic prognostic factors for invasive cervical cancer treated with radical hysterectomy and systematic retroperitoneal lymphadenectomy [J]. Acta Obstet Gynecol Scand，2002，81(12)：1144－1151.

[7] Mossa B，Mossa S，Corosu L，*et al*. Follow-up in a long-term randomized trial with neoadjuvant chemotherapy for squamous cell cervical carcinoma[J]. Eur J Gynaecol Oncol，2010，31(5)：497－503.

[8] Movva S，Rodriguez L，Arias-Pulido H，*et al*. Novel chemotherapy approaches for cervical cancer[J]. Cancer，2009，115(14)：3166－3180.

[9] Eddy G L，Bundy B N，Creasman W T，*et al*. Treatment of ("bulky") stage ⅠB cervical cancer with or without neoadjuvant vincristine and cisplatin prior to radical hysterectomy and pelvic/para-aortic lymphadenectomy：a phase Ⅲ trial of the gynecologic oncology group[J]. Gynecol Oncol，2007，106(2)：362－369.

[10] Rydzewska L，Tierney J，Vale C L，*et al*. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev，2010，(1)：CD007406.

[11] Kim K，Kim M J，Chung H H，*et al*. Inadvertent potential risk of neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer[J]. Med Hypotheses，2009，73(6)：1005－1007.

(收稿 2010-12-01 修回 2010-12-28)

(编辑 王小宴)