

· 临床研究 ·

## 术前放疗联合手术治疗 II 期宫颈癌临床分析

马代远, 杜国波, 谭榜宪, 柳 弥, 周业琴, 廖碧霞

(川北医学院附属医院肿瘤科, 四川南充 637000)

**摘要:**目的 探讨术前放疗联合手术治疗 II 期宫颈癌的疗效、晚期不良反应及预后因素。方法 82 例病理确诊的初治 II 期宫颈癌患者, 采用术前放疗联合手术治疗模式。放疗: 外照射采用 6 mV X 线全盆腔照射, 总剂量 20~40 Gy, 中位剂量 40 Gy;  $^{192}\text{Ir}$  高剂量率后装治疗, 每周 1 次, 每次 A 点剂量 6~8 Gy, 共照射 2~4 次。手术: 术式为 60 例行子宫广泛切除及盆腔淋巴结清扫, 22 例行子宫次广泛切除和盆腔淋巴结部分清扫。放疗后 3 周行手术。结果 5 年局部控制率为 85.4%, 总生存率为 78.0%, 无瘤生存率为 75.6%; II 级及以上晚期反应发生率, 膀胱为 8.5%、直肠为 12.2%, 下肢水肿发生率为 8.5%; 单因素分析血红蛋白(Hb)  $\geq 110$  g/L ( $\chi^2 = 6.736, P = 0.009$ )、术后无残留 ( $\chi^2 = 5.818, P = 0.016$ )、术后病检阴性 ( $\chi^2 = 12.177, P = 0.000$ ) 及无盆腔淋巴转移 ( $\chi^2 = 8.924, P = 0.004$ ) 的患者预后较好。结论 术前放疗联合手术是 II 期宫颈癌临床可行的治疗模式, 晚期不良反应可耐受, Hb 水平、有无术后残留、术后病检情况是独立预后因素。

**关键词:** 宫颈癌; 术前放射治疗; 手术; 预后分析

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.17.008

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)17-1693-03

## Clinical analysis on preoperative radiotherapy plus surgery in treating stage II cervical cancer

Ma Daiyuan, Du Guobo, Tan Bangxian, Liu Mi, Zhou Yeqin, Liao Bixia

(Department of Radiotherapy, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

**Abstract:** Objective To investigate the effect, late adverse reactions and prognostic factors of simple preoperative radiotherapy plus surgery in treating stage II cervical cancer. **Methods** 82 cases of pathologically diagnosed stage II cervical cancer were performed preoperative radiotherapy plus surgery. Radiotherapy: the total dose of extraorgan radiation to whole pelvic cavity was 20-40 Gy with 6MV X-ray and the median dose was 40Gy, simultaneously, the  $^{192}\text{Ir}$  afterloading treatment was enforcing once a week (the dose at A point was 6-8Gy every time, 2-4 times). Operation: 60 cases were performed radical hysterectomy and pelvic cavity lymph nodes dissection and 22 cases were performed subradical hysterectomy and pelvic cavity lymph nodes dissection. The surgery was followed in 3 weeks after radiotherapy. **Results** The 5-year control rate was 85.4%, the total survival rate was 78.0% and the survival rate without tumor was 75.6%. The incidence rate of late reactions  $\geq$  grade II was 8.5% for bladder and 12.2% for rectum. The incidence rate of lower extremity edema was 8.5%. The univariate analysis showed that the patients with HGB  $\geq 110$ g/L ( $\chi^2 = 6.736, P = 0.009$ ), without operation residual ( $\chi^2 = 5.818, P = 0.016$ ), without pelvic cavity lymph nodes metastasis ( $\chi^2 = 8.924, P = 0.004$ ) and with negative postoperative pathologic results ( $\chi^2 = 12.177, P = 0.000$ ) had favorable prognosis. **Conclusion** Preoperative radiotherapy plus surgery is a feasible treatment mode to stage II cervical carcinoma. The late adverse reactions are tolerable. The HGB level, operation residual and postoperative pathologic results are independent prognosis factors.

**Key words:** cervical carcinoma; preoperative radiation; prognosis factors

宫颈癌是全球妇女中仅次于乳腺癌的恶性肿瘤, 在发展中国家居妇女恶性肿瘤的首位<sup>[1]</sup>, 治疗上根据肿瘤分期的不同以手术和放射治疗为主, 辅以化疗等其他治疗方式的综合治疗。本组对自 1999 年 6 月至 2002 年 12 月收治的采用术前放疗联合手术治疗的 82 例 II 期宫颈癌患者病例资料进行回顾性分析, 探讨其临床疗效、预后因素及晚期副反应情况。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 82 例宫颈癌患者全部来自川北医学院附属医院, 年龄 31~69 岁, 中位年龄 48 岁; 无严重内科合并症; Karnofsky 评分为 70 以上; 所有病例均经病理学证实, 其中 I~II 级鳞状细胞癌 61 例, III~IV 级鳞状细胞癌 18 例, 腺癌 3 例; 按 FIGO 分期法全部病例均为 II 期, 其中 IIa 15 例, IIb 67 例。

**1.2 治疗方法** 82 例患者全部采用术前放疗加手术的治疗方式。术前放疗采用 6 mV X 线外照射加  $^{192}\text{Ir}$  高剂量率后装治疗。外照射采用盆腔前后对穿野, 总剂量 20~40 Gy, 中位剂量 40 Gy; 后装治疗采用三管布源, 每周 1 次, 每次 A 点剂量 6~8 Gy, 共照射 2~4 次。放疗后休息 3 周即行手术治疗。手术方式为 60 例行子宫广泛切除加盆腔淋巴结清扫, 22 例行子

宫次广泛切除和盆腔淋巴结部分清扫。

**1.3 随访** 术后第 1 年每 3 月随访 1 次, 第 2 年每 6 月 1 次。复查以妇科检查结合盆腔 B 超、增强 CT/MRI 为主。对未能来院复查者, 进行信访或电话随访。3 例患者治疗后 42 个月失访, 其余均随访 5 年以上, 中位随访期 61 个月, 随访率为 96.3%。患者的生存期自放射治疗开始之日计算。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计处理, 其中 Kaplan-Meier 法用于计算生存率, 差异显著性检验及生存因素分析用 Log-rank 法。采用 COX 回归模型进行多因素分析。以  $P < 0.05$  为统计学意义。

## 2 结果

**2.1 生存率** 5 年局部控制率为 85.4%, 总生存率为 78.0%。18 例死亡患者中, 死于本病局部复发 12 例, 阴道残端复发 4 例, 盆腔复发 8 例; 死于转移 6 例, 分别是腰椎骨转移 4 例、肺转移 1 例、肝转移 1 例。

**2.2 晚期并发症** 晚期 II 级及以上膀胱反应发生率为 8.5% (7/82)、直肠反应发生率为 12.2% (10/82)。治疗后下肢水肿发生率为 8.5% (7/82), 出现时间为 14~36 个月 (中位出现时

间为 26 个月)。

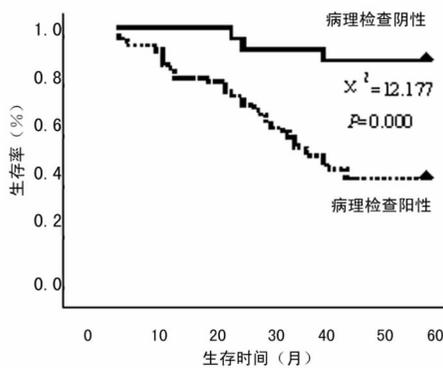


图 1 术后病理检查结果与预后关系

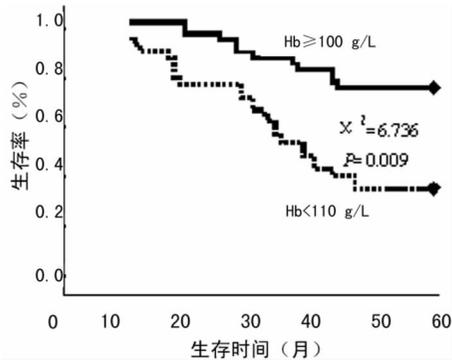


图 2 治疗前 Hb 水平与预后关系

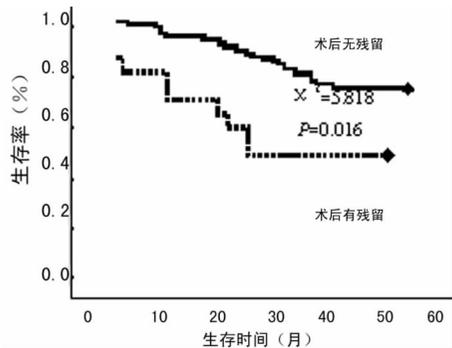


图 3 术后残留与否与预后关系

表 1 多因素 COX 回归分析结果

因素	$\beta$	$S_x$	$\chi^2$	$P$
术后病检	1.681	0.609	7.626	0.006
Hb	-0.780	0.380	4.217	0.040
术后残留	1.035	0.395	6.879	0.009
淋巴转移	0.681	0.375	3.293	0.070

**2.3 生存因素分析** 对年龄( $\leq 48$ 岁、 $> 48$ 岁)、期别(Ⅱa、Ⅱb)、病理类型(1~2级鳞癌、3~4级鳞癌及腺癌)、放疗前血红蛋白(hemoglobin, Hb)( $< 110$  g/L、 $\geq 110$  g/L)、术前放疗总剂量( $\leq 4000$  cGy、 $> 4000$  cGy且 $\leq 5000$  cGy、 $> 5000$  cGy)、膀胱直肠反应( $< 2$ 级、 $\geq 2$ 级)、手术方式(子宫广泛切除加盆腔淋巴结清扫、子宫次广泛切除和盆腔淋巴结部分清扫)、盆腔淋巴结转移(有、无)、术后残留(有、无)、术后病理检查(阴性、阳性)进行生存差异及单因素分析。结果显示年龄( $\chi^2 = 0.43, P = 0.512$ )、期别( $\chi^2 = 2.144, P = 0.143$ )、病理类型( $\chi^2 = 1.483, P = 0.223$ )、术前放疗剂量水平( $\chi^2 = 3.097, P = 0.213$ )、膀胱

直肠反应( $\chi^2 = 0.200, P = 0.655$ )、手术方式( $\chi^2 = 0.565, P = 0.452$ )等因素对患者生存率影响差异无统计学意义。术后病理检查情况( $\chi^2 = 12.177, P = 0.000$ )、HGB水平( $\chi^2 = 6.736, P = 0.009$ )、术后是否残留( $\chi^2 = 5.818, P = 0.016$ )以及盆腔淋巴结转移( $\chi^2 = 8.924, P = 0.004$ )4个因素对患者生存率影响的差异有统计学意义,见图1~4。此4个因素经COX回归分析后,仅Hb水平、术后病理情况、术后是否残留是独立的预后因素,见表1。

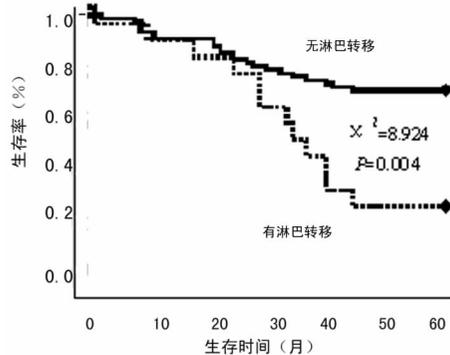


图 4 淋巴转移与预后关系

3 讨 论

Ⅱ期宫颈癌局部肿瘤较大,有宫旁或阴道浸润,可伴有盆腔淋巴结转移,直接手术难度大。术前放疗一方面可以有效消除部分甚至全部亚临床病灶,使宫颈瘤灶缩小,宫旁组织变软或间隙增宽,另一方面降低肿瘤活性,减少术中播散机会,提高手术切除率,降低局部残留、种植及远处转移机会<sup>[1]</sup>。本组病例年龄较轻,采用外照射结合腔内放疗后再加手术的综合治疗模式,未增加手术并发症,患者取得了较高的生存率(5年总生存率为78.0%)且保存了较好的生活质量,与Chen等<sup>[2]</sup>研究结果相近。周琦等<sup>[3]</sup>报道术前放疗使Ⅱa及Ⅱb期宫颈癌的3年生存率提高到75%,其中体外放疗组为78%,腔内放疗组为72%。同时邵淑丽等<sup>[4]</sup>研究也指出,Ⅱb期宫颈癌术前放疗的5年生存率较术后放疗高。在放疗方式方面,杨英与厉霞玲<sup>[5]</sup>研究报道宫颈癌术前进行适量的腔内后装放疗有利于宫颈癌根治术的进行,降低术后局部的复发率,提高疗效,Mayer等<sup>[6]</sup>也报道Ⅱb期宫颈癌行术前腔内放疗5年局部控制率达83%,明显降低了局部复发率。而侯琼梅<sup>[7]</sup>报道单纯体外放疗也有同样优势。在局部晚期宫颈癌方面Ordeanu等<sup>[8]</sup>报道术前放疗3年总生存率为92%,明显优于根治性放疗组的68%(其中Ⅱb期88%,Ⅲa期79%,Ⅲb期60%),且推荐放疗方法为外照射结合腔内放疗。本研究对Ⅱ期宫颈癌采取术前放疗加手术的方式,取得了较好疗效,且副反应可以耐受。

宫颈癌的传统治疗模式与分期密切相关,Ⅰ期、Ⅱa期以手术为主,辅以放疗,Ⅱb期以上以放疗为主,手术和(或)化疗为辅。治疗后尽管宫颈原位癌及Ⅱb1期患者5年生存率可达90%~100%,但Ⅱb2期以上患者5年生存率急剧下降,仅为50%左右。治疗失败主要原因为局部肿瘤未控制或复发,其次为淋巴结或远处转移。近年来宫颈癌的治疗有一定的新进展,归纳为:(1)化疗在宫颈癌中地位提高,对局部进展型病变主张新辅助化疗(术前或放疗前)缩小肿瘤体积和转移范围,降低肿瘤的临床分期以提高生存率。(2)Ⅱb以上无法手术者推荐同期放、化疗,但目前最佳搭配方案还未确定。Nagy等<sup>[9]</sup>的一项临床Ⅲ期研究报道局部晚期宫颈癌同期放、化疗在局部控制率和5年生存率方面都优于单纯放疗。(3)手术方式的改进和新

的放疗技术如三维适形放疗及调强放疗的开展提高了宫颈癌的局部控制率、远期生存率和生存质量<sup>[10]</sup>。综上所述,目前主张宫颈癌患者的治疗要个体化,对个别晚期及有高危因素的患者应进行综合治疗,如放疗、化疗和手术的联合应用,以利于提高患者的生存率。

本研究对治疗的宫颈癌患者预后因素进行分析(如表 1,图 1~4),发现 Hb 水平、术后病理情况、术后是否残留以及盆腔淋巴转移是影响预后的危险因素,而前三者是独立的预后因素。文献报道宫颈癌治疗失败的主要危险因素有临床分期、淋巴结转移、分化程度、宫颈肿瘤大小,组织学类型、深肌层浸润、宫旁及阴道切缘组织残留、年龄等<sup>[11-12]</sup>。Winter 等<sup>[13]</sup>报道 Hb 水平是同期放、化疗的局部晚期宫颈癌的独立预后因素, Ferrandina 等<sup>[14]</sup>研究也报道贫血和分期是无病生存率和总生存率的独立预后因素。程玺等<sup>[15]</sup>研究显示,残端有癌组织残留、脉管有癌栓和 2 个盆腔淋巴结转移是影响预后最重要的危险因素。Vinh-Hung 等<sup>[16]</sup>分析了 30 989 例宫颈癌后发现临床期别和病理类型是影响术后病理状况的主要因素。而阮佳英等<sup>[17]</sup>对 80 例 I~II 期的宫颈低分化鳞癌患者的临床资料分析后指出,脉管转移是宫颈低分化鳞癌独立的预后因素。Novakovic 等<sup>[18]</sup>报道盆腔及腹主动脉旁淋巴结转移是 I b1 期宫颈癌术后的明确预后因素。而本研究同时显示年龄、期别(II a、II b)、病理类型、术前放疗剂量水平、膀胱直肠反应、手术方式等因素对生存率影响的差异无统计学意义,与文献报道有所不一致,原因考虑与病例仅选取 II a 及 II b 期患者和样本量较小有关,结果亦受部分宫颈癌患者因转移较早,导致临床分期和手术分期差异的影响。分析预后因素可以根据患者的预后危险因素采用个体化综合治疗,以减少局部复发和远处转移,改善预后。

本研究样本量不大,且 II a 期病例数与 II b 期相差较大,可能影响统计结果。有待后续大样本进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] 崔念基,卢泰祥,邓小武.实用临床放射肿瘤学[M].广州:中山大学出版社,2005:640.
- [2] Chen Ms, Lin FJ, Hong CH, et al. High dose rate after loading technique in the radiation treatment of uterine cervical cancer. 399 cases and 9 years experience in Taiwan[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1991, 20(5): 915-919.
- [3] 周琦,张秀萍,田桂兰,等.子宫颈癌两种术前放疗方法近期疗效评价[J].中华肿瘤杂志,2000,22(4):341.
- [4] 邵淑丽,孙立新,孙立公,等.宫颈癌 I b1、I b2 期的临床回顾性分析[J].中华肿瘤杂志,1999,21(1):66-68.
- [5] 杨英,厉霞玲.宫颈癌术前放疗疗效观察[J].肿瘤学杂志,2005,12(2):117-118.
- [6] Mayer A, Nemeskéri C, Póti Z, et al. Evaluation of high-dose-rate brachytherapy of the preoperative treatment of stage IB (FIGO) cervical carcinoma [J]. Magy Onkol, 2004, 48(2): 141-144.
- [7] 侯琼梅.体外放疗在宫颈癌术前治疗的意义[J].现代肿瘤医学,2009,17(2):299-301.
- [8] Ordeanu C, Coza O, Gavris S, et al. Clinical results of medium dose rate brachytherapy combined with external beam radiotherapy in the treatment of advanced cervical carcinoma [J]. J Buon, 2007, 12(2): 221-226.
- [9] Nagy V, Coza O, Ordeanu C, et al. Radiotherapy versus concurrent 5-day cisplatin and radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma. Long-term results of a phase III randomized trial [J]. Strahlenther Onkol, 2009, 185(3): 177-183.
- [10] 孔蕾,于甬华,黄伟,等.宫颈癌调强放疗新进展[J].中华放射肿瘤学杂志,2006,15(5):426-428.
- [11] Ho CM, Chien TY, Huang SH, et al. Multivariate analysis of the prognostic factors and outcomes in early cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy [J]. Gynecol Oncol, 2004, 93(2): 458-464.
- [12] Silva Filho AL. Use of the prognosis markers in the treatment for the invasive cervical carcinoma [J]. Rev Bras Gynecol Obstet, 2009, 31(9): 468-473.
- [13] Winter WE, Maxwell GL, Tian C, et al. Association of hemoglobin level with survival in cervical carcinoma patients treated with concurrent cisplatin and radiotherapy: a Gynecologic Oncology Group Study [J]. Gynecol Oncol, 2004, 94(2): 495-501.
- [14] Ferrandina G, Distefano M, Smaniotto D, et al. Anemia in patients with locally advanced cervical carcinoma administered preoperative radiochemotherapy: association with pathological response to treatment and clinical outcome [J]. Gynecol Oncol, 2006, 103(2): 500-505.
- [15] 程玺,蔡树模,李子庭,等. I B-II 期宫颈癌患者预后高危因素的临床分析[J].临床肿瘤学杂志,2003, 8(2): 90-93.
- [16] Vinh-Hung V, Bourgain C, Vlastos G, et al. Prognostic value of histopathology and trends in cervical cancer: a SEER population study [J]. BMC Cancer, 2007, 23(7): 164-176.
- [17] 阮佳英,祝茜,石钢.子宫颈低分化鳞状细胞癌 80 例临床与预后分析[J].肿瘤预防与治疗,2008,21(4):398-400.
- [18] Novakovic P, Mandic A, Vujkov T, et al. Radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma: lymph node metastasis as a prognostic factor [J]. J Buon, 2002, 7(3): 247-250.

(收稿日期:2011-10-08 修回日期:2011-12-22)

## 更 正

本刊 2011 年第 40 卷 21 期文章《1,25,二羟维生素 D 对人大网膜脂肪细胞分化过程的作用》应作者要求,将单位更正为:河北联合大学附属医院(天津医科大学 2008 级博士)。

特此更正!