

bolic blockade surmount chemotherapy resistance [J]. ACS Nano, 2017, 11(1):416-429.

[37] 王子瑞,白凤,张小英,等. GGI/MDR1 siRNA 逆转 A549/DDP 细胞多药耐药的研究[J]. 药学报, 2017, 52(2):309-

(收稿日期:2017-07-02 修回日期:2017-09-09)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.04.042

新辅助化疗在治疗局部晚期宫颈癌中的应用进展*

赵 辉 综述,吴玉梅 审校

(首都医科大学附属北京妇产医院妇科肿瘤科 100026)

[关键词] 局部晚期;宫颈癌;新辅助化疗

[中图分类号] R737.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)04-0558-03

在世界范围内,每年因宫颈癌死亡的人数高达 26.6 万人,在某些地区,宫颈癌依然是导致女性死亡的妇科恶性肿瘤首因^[1],我国为宫颈癌高发地区,每年死于宫颈癌的超过 13 万。尽管随着宫颈癌早期筛查的普及与积极干预治疗,我国宫颈癌的发病率已降至女性恶性肿瘤第 2 位,其发病率及死亡率逐年下降,但性教育的缺失、过早性行为及性生活紊乱等社会和个人因素导致年轻女性罹患宫颈癌的发生率明显增加,近年来宫颈癌发病呈明显年轻化趋势,这为社会及家庭带来了沉重的负担。如何提高年轻宫颈癌患者,尤其是对于局部肿瘤比较大的患者的生存质量、尽可能保留其生育功能已经成为新的挑战^[2]。国际妇产科联盟(international federation of gynecology and obstetrics, FIGO)指出,尽管手术的技巧、放疗设备和技术水平有了很大的发展和提高,但自 1950 年以来,宫颈癌患者生存率并未明显改善。临床分期是决定肿瘤患者预后的最主要影响因素,但是对于同期别的宫颈癌,肿瘤大小却成为影响预后的重要因素。新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)可以提高局部晚期宫颈癌(locally advanced cervical cancer, LACC)手术率及降低手术并发症,减少术后补充治疗率。NACT 为渴望保留生育功能的 LACC 患者提供了手术机会。本文就 NACT 在治疗 LACC 中的应用进展综述如下。

1 LACC 概述

20 世纪 90 年代提出了 LACC 的概念。从广义上讲, LACC 包括 I_{b2}~IV_a 期的宫颈癌,从狭义来说, LACC 单指局部肿瘤直径大于 4 cm 的早期宫颈癌,即 I_{b2} 和 II_{a2} 期。国内研究,也多数将 LACC 定义为 I_{b2} 和 II_{a2} 期。尽管 I_{b2} 和 II_{a2} 期属于早期宫颈癌,但其肿瘤体积较大,易复发、转移,治疗效果不佳,预后较差。有文献报道, I_{b1} 期宫颈癌 5 年生存率为 80%~95%, II_{a1} 期为 79.7%, 而 I_{b2}~II_{a2} 期的 5 年生存率则降至 50%~60%^[3]。因此,如何提高 LACC 的治疗策略成为近年来妇科肿瘤领域的热点问题。

2 NACT 在 LACC 治疗中的应用

1982 年, FREI^[4] 首次将 NACT 应用于肿瘤治疗,即在恶性肿瘤局部实施手术或放疗前先行化疗,以期缩小肿瘤体积、改善子宫旁浸润、提高总体治疗效果。目前 NACT 已经成为某些肿瘤,如乳腺肿瘤、骨肉瘤、肺癌、胃肠道肿瘤、头颈部肿瘤等综合治疗中的一项重要内容。在妇科肿瘤领域, NACT 也

已成为 LACC 患者综合治疗中重要的组成部分。在欧洲、亚洲,尤其是日本及拉丁美洲地区, NACT 已经成为 LACC 的标准治疗之一。

2.1 NACT 对于 LACC 的影响 起初,由于同步放、化疗对晚期宫颈癌患者治疗效果优于单纯放疗,引起了人们对于宫颈癌化疗敏感性的思考,从而进一步激发了近 20 多年来的对于宫颈癌 NACT 的研究,并且在许多研究中, LACC 已经被证明是可以获益的^[5]。现有的观点认为,对 LACC 患者行 NACT 治疗的主要目的如下:(1)使肿瘤体积缩小,并且改善宫旁浸润情况,使得手术更容易切除;(2)降低肿瘤细胞活力,使得术中播散及术后转移的风险降低;(3)通过化疗提高放疗的敏感性,起到放疗增敏作用;(4)通过术前化疗评价肿瘤对化疗的敏感性,为制订术后治疗方案提供依据。

2.2 NACT 应用于 LACC 的化疗方案 目前,临床上治疗宫颈鳞癌的常用方案有 TP(紫杉醇+顺铂)、PVB(顺铂+长春新碱+平阳霉素)、TIP(紫杉醇+异环磷酰胺+顺铂)、BIP(博来霉素+异环磷酰胺+顺铂/卡铂)、DC(多西他赛+卡铂)等^[6-9]。多数采用 2~3 个疗程。ANGIOLI 等^[10] 的研究则认为对于 LACC 患者进行 NACT,卡铂与顺铂疗效相似,故联合化疗多以铂类药物为基础。SHOJI 等^[11] 进行的一项 II 阶段临床试验结果显示,顺铂联合伊立替康进行 2 个疗程 NACT 后根治性手术,总反应率为 83.3%(35/42),其中,完全缓解占 16.7%(7/42),总手术率为 88.1%(37/42)。

2.3 NACT 应用于 LACC 的给药方式 对于 LACC 行 NACT 的给药途径,主要有动脉介入及静脉给药两种。动脉介入治疗通过准确的靶向给药,使大剂量、高浓度化疗药物集中在肿瘤局部,可充分发挥化疗药物杀灭肿瘤细胞的浓度效应,同时药物与血浆蛋白结合少,游离型增多,术前经盆腔动脉灌注化疗可明显缩小肿瘤体积,尤其对宫旁浸润效果明显,可明显提高手术切除率。有研究认为,尽管术后病理显示动脉介入组宫旁浸润率更低(12.5% vs. 38.1%, $P < 0.05$),但与静脉给药相比,其阴道切缘阳性率、淋巴转移率及脉管癌栓率均差异无统计学意义($P > 0.05$),且两组复发率、远处转移率及 5 年生存率相当(16.0% vs. 12.3%、9.1% vs. 8.5% 及 79.5% vs. 84.9%),如果考虑到经济及便利问题,静脉给药似乎更为可行^[12]。

* 基金项目:北京市科委重大项目(D151100001915001)。 作者简介:赵辉(1978-),主治医师,硕士研究生,主要从事妇科恶性肿瘤相关研究。

2.4 NACT 应用于 LACC 的疗效 多位学者认为,对于 I_{b2} 及 II_{a2} 期宫颈癌患者,NACT 的应用有积极意义,对化疗敏感的患者预后优于化疗不敏感患者。NACT 后手术率为 48%~100%,且不增加术后并发症^[13]。9%~18% 的患者术后病理可达到完全缓解,淋巴结转移率较同期未行 NACT 患者明显降低,其 5 年生存率约为 83%^[14]。LANDONI 等^[15] 学者提出,对 NACT 敏感联合根治性手术的患者,无需进一步治疗,但对治疗反应较差、且有残留浸润病灶的患者,补充化疗是有益的。SHIMADA 等^[16] 研究认为,卡铂联合多西他赛、紫杉醇对于宫颈非鳞状细胞癌反应率较高。

3 LACC 患者保留生育功能相关情况

3.1 保留生育功能手术方式 因为 NACT 用于 LACC 治疗,可以在手术前缩小瘤灶,改善宫旁浸润情况,故其增加保留生育功能的可能性也成为近些年来临床研究的热点。随着宫颈癌发病年龄的年轻化和现代社会女性生育年龄的推迟,越来越多的宫颈癌患者在发病时尚未完成生育,故保留生育功能的宫颈手术成为越来越多的宫颈癌患者的迫切需求。最常见保留生育功能的手术方式为阴式子宫广泛性切除术(vaginal radical trachelectomy,VRT);其他可选择的手术方式包括:切除范围稍小的单纯阴式子宫颈切除术(simple vaginal trachelectomy)和子宫颈锥切术(cervical conization),以及切除范围等同于 Piver III 型的腹式子宫颈广泛性切除术(abdominal radical trachelectomy,ART)及腹腔镜(或机器人)子宫颈广泛性切除术(radical laparoscopic/robotic trachelectomy)^[17]。

3.2 NACT 在 LACC 患者保留生育功能中的作用 多个研究显示,肿瘤直径小于或等于 2 cm 且无间质浸润(即间质浸润小于或等于 1/2)的宫颈癌患者,接受保留生育功能手术是安全的^[18-19]。如果病灶超出此范围,保留生育功能的手术方式很难实现。而 NACT 使得 LACC 患者肿瘤体积缩小,故而提高了手术的成功率。FENG 等^[20] 报道了 1 例 NACT 后行宫颈扩大锥切术的患者,在治疗后成功妊娠和分娩,LACC 患者保留生育功能虽然可行,但其安全性一直备受质疑,毕竟,目前已经发表的文献多数仍属于试验性研究,尚缺乏大样本随机对照研究的证据支持,其长期预后和生育结果有待更多的研究证实。但无论如何,NACT 无疑给原本无法保留生育功能的患者带来了希望。

4 展 望

4.1 NACT 敏感性的分子预测 大多数研究显示,NACT 后临床缓解率决定患者预后,然而随着分子生物学的发展和精准医疗的推进,越来越多的研究开始瞄准经化疗前后的分子预测。DAUKANTIENÉ 等^[21] 所做的一项 II 期临床研究显示,对 36 例 II_b~III_b 期宫颈癌患者施行顺铂+吉西他滨化疗后再进行同步放疗,发现谷胱甘肽水平在 NACT 后升高明显者,同步放疗后缓解率及缓解程度更高,提示检测血清谷胱甘肽水平也许可以作为预测 NACT 疗效并指导进一步治疗的新方法。此外有研究证实核苷酸切除修复交叉互补组 1(excision repair cross-complementation group 1,ERCC1)基因在肿瘤组织中的表达与铂类耐药有关^[22]。FENG 等^[23] 的研究却发现,GOLPH3L 基因过表达也会降低宫颈癌细胞对 NACT 的敏感性从而影响患者预后。

4.2 NACT 应用于 LACC 所面临的挑战 虽然 NACT 能缩小瘤灶、改善宫旁浸润并且增加手术机会,但其是否能最终改善预后仍然存在争议。LEE 等^[24] 在比较了 85 例 NACT 后手术的宫颈癌患者和 358 例直接行根治术患者的临床资料后发

现,尽管化疗后能够使一定比例的患者分期下降(68.2%)并且得到很好的缓解率(22.6%),但是治疗后 5 年的无瘤生存期(75.6% vs. 74.0%)和总生存期(92.1% vs. 84.9%)均无明显差异。KATSUMATA 等^[25] 实施的一项包括 134 例 I_{b2}~II_b 期患者(NACT 组 67 例,对照组 67 例)的前瞻性临床随机试验中,同样比较 NACT 联合手术(术后有危险因素予辅助性放疗)与单纯手术治疗(术后有病理危险因素同样予辅助性放疗)对生存率的影响,其结果也并未发现 NACT 对提高生存率有任何益处。但 TAKATORI 等^[26] 研究却显示,顺铂联合伊立替康 NACT 后手术组,尽管在总生存率上无明显优势,但无瘤生存期长于直接手术组。

综上所述,在 LACC 患者中,行 NACT 可能对生存率有裨益。但在一些发达国家,如美国,由于同步放、化疗可获得较满意的生存率,并不轻易接受 NACT 这一方法。所以,NACT 作为针对 LACC 的一种治疗选择,其最终是否能改善患者预后,使患者受益,仍需要经过更加严格的大样本前瞻性随机对照研究进一步证实。

参考文献

- ORGANIZATION WH. Comprehensive cervical cancer control: a guide of essential practice[J]. Geneva Switzerland WHO, 2006, 14(4667): 1436.
- SNYDER K A, PEARSE W. Discussing fertility preservation options with patients with cancer[J]. JAMA, 2011, 306(2): 202-203.
- MINIG L, PATRONO M G, ROMERO N, et al. Different strategies of treatment for uterine cervical carcinoma stage I b2- II b[J]. World J Clin Oncol, 2014, 5(2): 86-92.
- FREI E. Clinical cancer research: an embattled species [J]. Cancer, 1982, 50(10): 1979-1992.
- HE L, WU L F, SU G D, et al. The efficacy of neoadjuvant chemotherapy in different histological types of cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2014, 134(2): 419-425.
- SCANDURRA G, SCIBILIA G, BANNA G L, et al. Efficacy and tolerability of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin as a neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical carcinoma[J]. J Gynecol Oncol, 2015, 26(2): 118-124.
- SINGH R B, CHANDER S, MOHANTI B, et al. Neoadjuvant chemotherapy with weekly paclitaxel and carboplatin followed by chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: A pilot study[J]. Gynecol Oncol, 2013, 129(1): 124-128.
- GADDUCCI A, BARSOTTI C, LALISCIA C, et al. Dose-dense paclitaxel- and carboplatin-based neoadjuvant chemotherapy followed by surgery or concurrent chemo-radiotherapy in cervical cancer: a preliminary analysis[J]. Anticancer Res, 2017, 37(3): 1249-1255.
- CHEN P, JIAO L, WANG D B. Squamous cell carcinoma antigen expression in tumor cells is associated with the chemosensitivity and survival of patients with cervical cancer receiving docetaxel-carboplatin-based neoadjuvant chemotherapy[J]. Oncol Lett, 2017, 13(3): 1235-1241.
- ANGIOLI R, PLOTTI F, LUVERO D, et al. Feasibility

- and safety of carboplatin plus paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer; a pilot study[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(3): 2741-2746.
- [11] SHOJI T, TAKATORI E, FURUTAKE Y, et al. Phase II clinical study of neoadjuvant chemotherapy with CDDP/CPT-11 regimen in combination with radical hysterectomy for cervical cancer with a bulky mass[J]. *Int J Clin Oncol*, 2016, 21(6): 1120-1127.
- [12] GUI T, SHEN K, XIANG Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical carcinoma: which is better, intravenous or intra-arterial? [J]. *Onco Targets Ther*, 2014, 7(default): 2155-2160.
- [13] HE L A, WU L F, SU G D, et al. The efficacy of neoadjuvant chemotherapy in different histological types of cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 134(2): 419-425.
- [14] HE C M, LIANG F B, CHEN M L, et al. Clinical curative effects of preoperative neoadjuvant chemotherapy on cervical cancer; analysis of 62 patients[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2012, 92(5): 327-329.
- [15] LANDONI F, SARTORI E, MAGGINO T, et al. Is there a role for postoperative treatment in patients with stage [b₂-II_b] cervical cancer treated with neo-adjuvant chemotherapy and radical surgery, an Italian multicenter retrospective study[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132(3): 611-617.
- [16] SHIMADA M, NAGAO S, FUJIWARA K, et al. Neoadjuvant chemotherapy with docetaxel and carboplatin followed by radical hysterectomy for stage I b₂, II a₂, and II b patients with non-squamous cell carcinoma of the uterine cervix[J]. *Int J Clin Oncol*, 2016, 21(6): 1128-1135.
- [17] TSUBAMOTO H, KANAZAWA R, INOUE K, et al. Fertility-sparing management for bulky cervical cancer using neoadjuvant transarterial chemotherapy followed by vaginal trachelectomy[J]. *Int Gynecol Cancer*, 2012, 22(6): 1057-1062.
- [18] BENTIVEGNA E, GOUY S, MAULARD A, et al. Oncological outcomes after fertility-sparing surgery for cervical cancer; a systematic review[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6): 240-253.
- [19] YOO S E, SO K A, KIM S A, et al. Surgical and obstetrical outcomes after laparoscopic radical trachelectomy and pelvic lymphadenectomy for early cervical cancer[J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2016, 59(5): 373-378.
- [20] FENG Y, CAO T, WANG Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by conization to spare fertility in cases of locally advanced cervical cancer; a case report and review of the literature[J]. *Mol Clin Oncol*, 2016, 5(4): 411-416.
- [21] DAUKANTIENÉ L, KAZBARIENĖ B, VALUCKAS KP, et al. The significance of reduced glutathione and glutathione S-transferase during chemoradiotherapy of locally advanced cervical cancer[J]. *Medicina(Kaunas)*, 2014, 50(4): 222-229.
- [22] JIANG J, LIANG X, ZHOU X, et al. ERCC1 expression as a prognostic and predictive factor in patients with non-small cell lung cancer; a meta-analysis[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39(6): 6933-6942.
- [23] FENG Y, HE F, YAN S, et al. The role of GOLPH3L in the Prognosis and NACT response in cervical cancer[J]. *J Cancer*, 2017, 8(3): 443-454.
- [24] LEE J, KIM T H, KIM G E, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery has no therapeutic advantages over concurrent chemoradiotherapy in International Federation of gynecology and obstetrics stage I b - II b cervical cancer[J]. *J Gynecol Oncol*, 2016, 27(5): e52.
- [25] KATSUMATA N, YOSHIKAWA H, KOBAYASHI H, et al. Phase III randomised controlled trial of neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery vs radical surgery alone for stages I b₂, II a₂, and II b cervical cancer; a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0102) [J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(10): 1957-1963.
- [26] TAKATORI E, SHOJI T, TAKADA A, et al. A retrospective study of neoadjuvant chemotherapy plus radical hysterectomy versus radical hysterectomy alone in patients with stage II cervical squamous cell carcinoma presenting as a bulky mass[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 13(9): 5651-5657.

(收稿日期: 2017-06-16 修回日期: 2017-09-13)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.04.043

慢性创面生物膜分散机制的研究进展

谢楚玉 综述, 简华刚[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院急诊外科 400010)

[关键词] 细菌生物膜; 群体感应系统; 分散机制; 促降解酶

[中图分类号] R641

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)04-0560-04

慢性创面是指在可预测的时间内(一般指 1 个月)仍不能通过有序的修复阶段达到创面愈合的创面^[1], 临床中常见的慢性创面有糖尿病足溃疡、压力性溃疡、下肢静脉溃疡、手术部位

伤口感染、脓肿、创伤性溃疡等。BESSA 等^[2]报道了创面中常见的细菌种类统计情况为金黄色葡萄球菌 37%, 其次是铜绿假单胞菌(*P. aeruginosa*) 17%, 奇异变形杆菌 10%, 大肠埃希