

- in the performance of allceramic crowns[J]. Biomaterials, 2004, 25(14):2885-2892.
- [10] ZHU J, RONG Q, WANG X, et al. Influence of remaining tooth structure and restorative material type on stress distribution in endodontically treated maxillary premolars: a finite element analysis[J]. J Prosthet Dent, 2017, 117(5): 646-655.
- [11] 洪煜锐, 周海兰, 高永波. 树脂复合陶瓷高嵌体修复后牙牙体缺损临床效果[J]. 口腔疾病防治, 2019, 27(1):30-34.
- [12] 杨文丽, 甘抗, 介艳巧, 等. 计算机辅助设计与辅助制作米复合物陶瓷嵌体边缘微渗漏的研究[J]. 口腔颌面修复学杂志, 2019, 20(1):22-25.
- [13] 董奕彤, 陈志宇, 孟令强, 等. 新型可切削瓷材料的种类和厚度对贴面抗折性影响的实验研究[J]. 实用口腔医学杂志, 2019, 35(5):727-732.
- [14] 黄一鑫, 吴千驹. 全瓷全冠与高嵌体修复低矮磨牙的临床对比研究[J]. 临床口腔医学杂志, 2018, 34(4):225-227.
- [15] RINKE S, PABEL AK, RÖDIGER M, et al. Chairside fabrication of an all-ceramic partial crown using a zirconia-reinforced lithium silicate ceramic[J]. Case Rep Dent, 2016 (2016):1354186.

术前伊立替康、顺铂新辅助化疗联合阴式广泛宫颈切除术治疗早期宫颈癌的疗效及安全性评价

韦 多¹, 廖义鸿², 李丕宇^{1*} (1. 中国科学院大学深圳医院(光明)妇产科, 广东深圳 518107; 2. 广东省深圳市人民医院妇产科, 广东深圳 518100)

摘要: 目的 评价术前伊立替康、顺铂新辅助化疗联合阴式广泛宫颈切除术(VRT)治疗早期宫颈癌的疗效及安全性。方法 84例行VRT的早期宫颈癌年轻患者分为观察组和对照组, 观察组采用术前伊立替康、顺铂新辅助化疗, 对照组采用术前顺铂新辅助化疗。比较两组手术情况、治疗效果、生活质量、血清肿瘤标志物、术后并发症和不良反应。结果 观察组手术时间、术中出血量、尿管拔除时间、术后排气时间、并发症及血清 VEGF、CA125、CEA 水平均显著低于对照组, 尿失禁生活质量问卷(I-QOL)、生存质量调查表(EORTC OLO-C30)和女性性功能量表(FSFI)评分均高于对照组($P<0.01$ 或 0.05)。结论 伊立替康、顺铂新辅助化疗联合 VRT 可明显提高早期宫颈癌患者生活质量, 减少并发症。

关键词: 阴式广泛宫颈切除术; 伊立替康; 宫颈癌; 新辅助化疗

中图分类号: R 711.74

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2021)03-0328-04

Efficacy and safety of preoperative neoadjuvant chemotherapy with irinotecan and cisplatin plus vaginal radical trachelectomy in early cervical cancer

WEI Duo¹, LIAO Yi-hong², LI Pi-yu^{1*} (1. Department of Obstetrics and Gynecology, Shenzhen Hospital (Guangming), University of Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518107; 2. Obstetrics and Gynecology, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518100, China)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy and safety of preoperative neoadjuvant chemotherapy (NACT) with irinotecan and cisplatin plus vaginal radical trachelectomy (VRT) in early cervical cancer. Methods Eighty-four young patients with early cervical cancer undergoing VRT were treated with preoperative NACT with irinotecan and cisplatin (observation group) or single cisplatin (control group). The operation condition, therapeutic effect, quality of life, serum tumor markers, and postoperative complications and adverse reactions were compared between two groups. Results Compared with control group, operation time, intraoperative bleeding volume, urethral extubation time, postoperative

收稿日期: 2020-10-28; 修订日期: 2021-03-11

作者简介: 韦 多(1976-), 女, 本科, 主治医师

通信作者: 李丕宇, 男, 硕士, 主任医师, E-mail: szgmwd@163.com

exhaust time and complications, and serum VEGF, CA125 and CEA levels were lower, while I-QOL, EORTC OLO-C30 and FSFI scores were higher in observation group ($P<0.01$ or 0.05). **Conclusion** Preoperative NACT with irinotecan and cisplatin plus VRT can improve quality of life and reduce complications in early cervical cancer.

Key words: vaginal radical trachelectomy; irinotecan; cervical cancer; neoadjuvant chemotherapy

宫颈癌是常见的妇科恶性肿瘤疾病,手术是其主要治疗方案,经典的术式是广泛性子宫颈切除联合盆腔淋巴结清扫,但该术式会使患者丧失生育能力^[1]。近年兴起的阴式广泛宫颈切除术(VRT)可以保留患者的生育功能^[2]。伊立替康是喜树碱类抗肿瘤药物,是拓扑异构酶I抑制剂,对宫颈癌具有较好的效果^[3]。本研究采取伊立替康、顺铂新辅助化疗联合VRT对早期宫颈癌患者进行了治疗,并对其疗效及安全性进行评价。

1 资料和方法

1.1 病例与分组

选取2015年5月—2018年6月我院及深圳市人民医院收治的年轻且接受VRT的早期宫颈癌患者84例,均经过盆腹腔CT或MRI检查、宫颈病理活检确诊。纳入标准:临床资料完整;预计生存期>3个月;无化疗或手术禁忌证;均签署知情同意书。排除标准:合并其他肿瘤疾病;合并严重心肝肾等疾病;有放疗史。根据治疗方法的不同将患者分为观察组和对照组,每组42例。其中观察组患者年龄24~36岁,平均 (28.5 ± 3.6) 岁;有生育史8例,无生育史34例;根据2000年国际妇产科联盟(FIGO)临床分期标准:Ib2期15例,IIa期19例,IIb期8例;病理类型:鳞癌32例,腺癌6例,腺鳞癌4例。对照组年龄25~36岁,平均 (28.1 ± 3.7) 岁;有生育史9例,无生育史33例;FIGO临床分期:Ib2期16例,IIa期17例,IIb期9例;病理类型:鳞癌32例,腺癌5例,腺鳞癌5例。两组患者的基本资料差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经过医院伦理委员会批准。

1.2 方法

两组患者均采用术前新辅助化疗和VRT治疗。术前新辅助化疗方案:观察组采用盐酸伊立替康(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字:H20020687)联合顺铂(齐鲁制药有限公司,国药准字:H37021358)化疗,伊立替康 60 mg/m^2 加入 250 mL 0.9%氯化钠注射液中,分别在第1、8、15天静脉滴注;顺铂 60 mg/m^2 加入 5% 500 mL 葡萄糖注射液中,第1天静脉滴注,21 d为1个疗程。VRT治疗方法:患者取膀胱截石位,全

身麻醉。在肿瘤3~4 cm位置打水垫,环切阴道壁,分离阴道膀胱间隙、直肠间隙及侧翼,建立阴道袖口,然后用丝线缝扎闭合阴道袖口,并包裹宫颈,保留缝线以便于牵引。对直肠侧间隙进行分离,使子宫骶、主韧带暴露,在距离宫颈3.0 cm位置切断。切除子宫、双附件、盆腔淋巴结并取出,最后关闭阴道残端、盆腔腹膜,留置引流管。两组患者术后均常规进行抗感染治疗、留置导尿管。对照组患者仅采用顺铂化疗方案,方法同观察组。两组均连续化疗2个疗程。

1.3 观察指标

(1) 化疗后手术情况:在手术过程中及结束后,注意记录两组患者手术时间、术中出血量、尿管拔除时间、术后排气时间及住院时间;(2) 治疗效果:治疗结束后,对患者进行为期2 a的随访,记录复发情况和生存情况;(3) 生活质量评分^[4]:采用尿失禁生活质量问卷(I-QOL)、生存质量调查表(EORTC OLO-C30)、女性性功能量表(FSFI)对患者生活质量进行评价。I-QOL包括行为限制8个问题,心理影响9个问题,社会障碍5个问题,每个问题分别记为1、2、3、4、5分,分数越高,说明排尿功能越好。EORTC OLO-C30包括30个问题,每个问题分别记为1、2、3、4分,得分越高,说明生活质量越好。FSFI包括19个问题,每个问题分别记为1、2、3、4、5分,得分越高,说明性功能越好;(4) 血清肿瘤标志物:所有患者在治疗前后抽取清晨空腹静脉血 4 mL ,以 $3\ 000\text{ r/min}$ 离心 15 min ,分离获得血清,置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存待检。血管内皮生长因子(VEGF)采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒来自上海康朗生物科技有限公司,糖类抗原125(CA125)、癌胚抗原(CEA)采用美国雅培ARCHI-TEC*Tci*8200全自动生化免疫分析仪及配套试剂盒进行电化学发光法检测;(5) 术后并发症:手术结束后,注意记录两组患者的并发症,包括感染、伤口愈合不良、肠梗阻、尿失禁;(6) 化疗不良反应:化疗结束后,注意记录两组患者的不良反应,包括白细胞减少、血小板减少、贫血、肝损伤、肾损伤、恶心呕吐。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0软件行统计学分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用(配对) t 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 化疗后的手术情况

观察组患者手术时间、尿管拔除时间及术后排气时间均显著低于对照组,术中出血量少于对照组($P<0.01$),见表1。

2.2 治疗效果

随访期间,两组的复发情况及生存情况比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表2。

2.3 生活质量

观察组患者的 I-QOL、EORTC OLO-C30 和 FSFI 评分均显著高于对照组($P<0.01$),见表3。

2.4 肿瘤标志物水平

两组患者治疗前的血清 VEGF、CA125、CEA 水平差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后则明显降低,且观察组降低更显著($P<0.01$),见表4。

2.5 术后并发症

观察组患者的术后并发症发生率(14.3%)显著低于对照组(35.7%),差异有统计学意义($P<0.05$),见表5。

2.6 化疗不良反应

两组患者化疗不良反应的比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表6。

3 讨论

早期宫颈癌的主要治疗方法为外科手术,包括广泛全子宫切除术和腹腔、盆腔淋巴结切除术等^[5],但传统的开腹手术风险较高,患者接受率低^[6]。近年来,随着腹腔镜技术的广泛应用,宫颈癌手术的效果进一步提高,因此遵照既能保证宫颈癌根治效果,又能减少患者术后并发症的治疗方法已成为临床医师关注的热点。

表1 两组患者术后情况的比较

($\bar{x}\pm s, n=42$)

组别	手术时间/min	术中出血量/mL	尿管拔除时间/d	术后排气时间/h
观察组	224.51±43.78	284.63±68.49	3.52±1.41	37.45±13.82
对照组	325.26±67.39	331.55±71.26	4.65±1.62	46.97±16.35

两组比较均 $P<0.01$

表2 两组患者治疗效果的比较 (例)

组别	n	复发	1 a生存	2 a生存
观察组	42	5	41	39
对照组	42	8	40	37

两组比较均 $P>0.05$

表3 两组生活质量的比较 ($\bar{x}\pm s, n=42$, 分)

组别	I-QOL	EORTC OLO-C30	FSFI
观察组	91.25±11.36	56.12±5.38	14.26±3.27
对照组	81.69±9.75	50.11±4.37	10.73±2.68

两组比较均 $P<0.01$

表4 两组患者肿瘤标志物水平的比较

($\bar{x}\pm s, n=42$, 分)

组别		VEGF/(ng/L)	CA125/(U/mL)	CEA/(μg/L)
观察组	治疗前	514.52±61.38	138.56±14.37	21.35±3.74
	治疗后	376.49±42.17 ^{ab}	87.36±10.72 ^{ab}	2.47±0.71 ^{ab}
对照组	治疗前	515.74±58.92	138.12±13.86	21.99±3.15
	治疗后	459.21±40.73 ^a	121.64±12.47 ^a	7.05±1.53 ^a

与同组治疗前比较:^a $P<0.01$;与对照组治疗后比较:^b $P<0.01$

表5 两组患者术后并发症发生情况的比较 (例)

组别	n	感染	伤口愈合不良	肠梗阻	尿失禁	合计
观察组	42	2	2	1	1	6 ^a
对照组	42	4	4	4	3	15

与对照组比较:^a $P<0.05$

表6 两组化疗不良反应的比较 (例)

组别	n	白细胞减少	血小板减少	贫血	肝损伤	肾损伤	恶心呕吐
观察组	42	15	8	9	4	2	23
对照组	42	12	6	7	3	1	21

两组比较均 $P>0.05$

相对于传统子宫广泛性切除术,VRT不仅能够有效治疗宫颈癌,而且也能满足患者保留子宫体及生育功能的要求,术后患者成功妊娠并正常分娩的比例明显更高;且该术式对盆腔组织的破坏较少,对解剖结构的影响小,无需进入腹腔,因此术后盆腔感染和粘连的几率更小^[7]。王珂^[8]研究发现,VRT的临床治疗效果好,能有效减少患者的术中出血量、术后肛门排气时间及体温恢复正常时间,缩短拔出盆腔引流时间,术后镇痛药应用率降低。但VRT也具有一定的缺陷,如手术操作空间小,对操作者技术要求高等。

宫颈癌患者的DNA拓扑异构酶I浓度明显升高,S期肿瘤细胞活性增强。作为一种半合成水溶性喜树碱衍生物,伊立替康对拓扑异构酶I具有特异性抑制作用,能够发挥较强的抗肿瘤效果^[9]。其具体作用机制为:不可逆性损伤DNA双螺旋结构,抑制DNA的复制,使肿瘤细胞周期阻滞于S期,最终致其死亡^[10]。伊立替康对宫颈癌患者特别是晚期或复发转移患者具有较好的治疗效果。王华等^[11]研究表明,伊立替康同步放化疗对中晚期宫颈癌患者的疗效明显,能有效改善患者的生活质量及社会支持情况,安全性较好。本研究结果显示,观察组患者手术时间、尿管拔除时间及术后排气时间均显著低于对照组,术中出血量少于对照组($P<0.01$),说明在术前辅助伊立替康化疗,可显著提高VRT的手术效果,促进患者术后快速恢复。

VEGF可促进内皮细胞的增殖,增强血管通透性,改变细胞外基质成分和结构,与宫颈癌的血管生成、癌变增殖和侵袭转移有密切的关系^[12]。CA125是一种糖类蛋白肿瘤标志物,常常表达于子宫颈、子宫内膜等部位,可被同一种抗体识别,是诊断宫颈癌的常用肿瘤标志物^[13]。CEA是一种非特异性广谱肿瘤标志物,在消化道肿瘤、肺癌、乳腺癌、宫颈癌等多种肿瘤疾病中均有较高表达,对于宫颈癌的诊断和预后具有重要的价值。本研究中,观察组治疗后的血清VEGF、CA125、CEA水平显著低于对照组($P<0.01$),说明VRT联合伊立替康治疗,能够有效清除并抑制肿瘤病灶,降低血清肿瘤标志物水平,效果显著。

本研究中,两组患者随访期间的复发情况及生存情况比较差异均无统计学意义($P>0.05$),可能与样本量较小有关。治疗后观察组患者的I-QOL、EORTC OLO-C30和FSFI评分均显著高于对照组,术后并发症发生率则低于对照组($P<0.01$ 或 0.05),而化

疗不良反应两组比较差异无统计学意义($P>0.05$),说明患者的综合生活质量有明显提高,可能是因为患者通过术前伊立替康新辅助化疗抑制了肿瘤细胞的生长,缩小了病灶体积,使后续的手术治疗操作更简便,效果更好,对患者造成的手术创伤也较小,进一步提高了患者的生活质量。

参考文献:

- [1] 宓淑芳.腹腔镜广泛子宫切除联合盆腔淋巴结清扫术治疗宫颈癌临床效果分析[J].中国社区医师,2020,36(6):71-72.
- [2] 查满平.3种不同子宫颈广泛切除术治疗宫颈癌的疗效比较[J].实用癌症杂志,2018,33(9):1465-1467.
- [3] 周琦,徐伏兰,张蔚.伊立替康联合奈达铂治疗中晚期宫颈癌48例临床分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2018,32(8):809-811.
- [4] 李芳,张伟华,王媛,等.宫颈癌治疗后患者生活质量的调查及影响因素分析[J].中国妇幼健康研究,2018,29(4):518-521.
- [5] 雷巧茹,陈伟萍,梁欣.青年和中老年宫颈癌病理特征及淋巴转移情况的比较[J].广东医科大学学报,2020,38(2):197-199.
- [6] PRINTZ C. Rethinking a common surgery technique for early cervical cancer[J].Cancer,2019,125(20):3485-3487.
- [7] 黄晓斌,谢庆煌,柳晓春,等.单孔腹腔镜盆腔淋巴结切除联合阴式广泛子宫切除术治疗早期宫颈癌[J].中国微创外科杂志,2019,19(6):512-514.
- [8] 王珂.腹腔镜阴式广泛性子宫颈切除术治疗早期宫颈癌的临床效果观察[J].实用癌症杂志,2019,34(3):479-481.
- [9] 赵肖丽,周伟慢,王辉,等.伊立替康与同步放化疗对改善中晚期宫颈癌患者生活质量的临床对比研究[J].中国性科学,2018,27(7):39-42.
- [10] 匡蕾,韩利伟.盐酸伊立替康联合顺铂治疗老年宫颈癌的效果及对P53、c-erbB2的影响[J].广东医学,2018,39(19):2964-2967.
- [11] 王华,王辉,赵肖丽.伊立替康同步放化疗对中晚期宫颈癌患者的疗效及SF-36、SSRS评分的影响[J].中国妇幼保健,2018,33(24):5746-5748.
- [12] YING Z, WEI W, RUI W, et al. Serum bradykinin levels as a diagnostic marker in cervical cancer with a potential mechanism to promote VEGF expression via BDKRB2[J].Int J Oncol,2019,55(1):131-141.
- [13] MAJD S M, SALIMI A. Ultrasensitive flexible FET-type aptasensor for CA 125 cancer marker detection based on carboxylated multiwalled carbon nanotubes immobilized onto reduced graphene oxide film[J].Anal Chim Acta,2018,1000:273-282.