

两种方案治疗56例宫颈癌骨转移的回顾性分析

钟林*, 王冬[#](重庆市肿瘤研究所, 重庆 400030)

中图分类号 R737.33 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)26-3681-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.26.25

摘要 目的:评价两种方案治疗宫颈癌骨转移患者的疗效及毒副反应。方法:回顾性收集资料完整的宫颈癌骨转移患者56例,按治疗方案分为放疗化疗组(31例)和双膦酸盐组(25例),放疗化疗组患者采用放、化疗联合双膦酸盐治疗,双膦酸盐组采取双膦酸盐姑息对症治疗,3~4周为1个疗程,两组患者均治疗3个疗程。比较两组患者平均生存时间、生存质量及毒副反应。结果:宫颈癌骨转移后放疗化疗组患者平均生存时间为17月(95%CI:9.1~24.9),双膦酸盐组为19月(95%CI:2.4~35.6);3年生存率放疗化疗组患者为16.1%,双膦酸盐组为16.0%,组间比较差异均无统计学意义($P=0.820$)。3个疗程后患者KPS评分比较,放疗化疗组患者改善率(22.6%)明显低于双膦酸盐组(40.0%),差异有统计学意义($\chi^2=4.36, P<0.05$);放疗化疗组毒副作用较双膦酸盐组明显。结论:双膦酸盐对患者生存质量影响较小,毒副反应不明显,临床上值得推荐给部分晚期、高龄、复发的宫颈癌转移患者。

关键词 宫颈癌;骨转移;双膦酸盐

Retrospective Analysis of 2 Therapeutic Regimens for 56 Cases of Bone Metastasis of Cervical Cancer

ZHONG Lin, WANG Dong (Chongqing Institute of Tumor, Chongqing 400030, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate therapeutic efficacy and toxic reaction of 2 therapeutic regimens for 56 cases of bone metastasis of cervical cancer. METHODS: 56 cases of bone metastasis of cervical cancer with complete information were collected retrospectively and randomly divided into radiochemotherapy group (31 cases) and diphosphonate group (25 cases). Radiochemotherapy group was given radiotherapy, chemotherapy and diphosphonate; diphosphonate group was given palliative symptomatic treatment of diphosphonate; a treatment course lasted for 3-4 weeks, and both groups received 3 courses of treatment. Average survival time, survival quality and toxic reaction were comparison in 2 groups. RESULTS: After bone metastasis of cervical cancer, the average survival time of radiochemotherapy group was 17 months (95% CI: 9.1-24.9), and that of diphosphonate group was 19 months (95% CI: 2.4-35.6); 3 years later, the survival rate of radiochemotherapy group was 16.1%, and that of diphosphonate group was 16.0%, there was no statistical significance ($P=0.820$). To compared KPS after 3 treatment courses, the improvement rate of radiochemotherapy group (22.6%) was significantly lower than that of diphosphonate group (40.0%), with statistical significance ($\chi^2=4.36, P<0.05$). Toxic reaction of radiochemotherapy group was more significant than that of diphosphonate group. CONCLUSIONS: Diphosphonate has little effect on survival quality and slight toxic reaction. It is worthy of spreading in some patients with advanced, elderly and recurred bone metastasis of cervical cancer.

KEYWORDS Cervical cancer; Bone metastasis; Diphosphonate

[2015-06-03].http://wenku.baidu.com/link?url=bpQWehZg4Qn83SAylTTrgFTz7N0t2pEthJIGE01X01_Inkxfr_UH0vrrah4VuclBm0GCQLPLQNsVRtgRneoqxB9eFDIA-PXWvrpT.

- [5] 李志红, 郭淑芹, 李亭亭, 等. 糖尿病足 Wagner 分级方法和 TEXAS 大学分类法临床应用价值比较[J]. 中华糖尿病杂志, 2012, 4(8): 469.
- [6] 卢来春, 蒋学华, 周静, 等. 抗生素在糖尿病患者体内的药代动力学[J]. 中国药房, 2001, 12(8): 501.
- [7] 袁南兵, 王椿, 冉兴无. 自体富血小板凝胶在糖尿病难治性皮肤溃疡中的初步应用[J]. 四川大学学报: 医学版, 2007, 38(5): 900.
- [8] 范丽凤, 陆菊明, 郑亚光, 等. 糖尿病患者足溃疡的危险因

素分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2006, 14(6): 435.

- [9] Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, *et al.* 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(12): e132.
- [10] 曹瑛, 薛耀明, 赖西南, 等. 超声清创术对糖尿病足溃疡创面细菌清除及微循环作用的临床研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2010, 18(8): 597.
- [11] Demir H, Yaray S, Kirnap M, *et al.* Comparison of the effects of laser and ultrasound treatments on experimental wound healing in rats[J]. *J Rehabil Res Dev*, 2004, 41(5): 721.
- [12] 高学敏. 中药学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2011: 97-98.
- [13] 张嗣兰, 黄建平. 黄马酒治疗肢端缺血坏死、慢性溃疡及实验研究[J]. 中国中医急症, 1997, 6(1): 21.

* 主治医师, 硕士。研究方向: 妇科肿瘤。电话: 023-65075617。E-mail: Zhonglin1983.12.25@126.com

[#] 通信作者: 主任医师。研究方向: 妇科肿瘤。电话: 023-65075617。E-mail: cqwindow120@163.com

(收稿日期: 2015-02-28 修回日期: 2015-06-15)

(编辑: 胡晓霖)

在世界范围内,宫颈癌是女性第三大常见恶性肿瘤,经过长期广泛开展妇科普查,宫颈癌的发病率和死亡率逐渐降低,但部分患者仍会出现病情进展或者复发。有研究表明, I b~II a期宫颈癌患者复发率为11%~22%, II b~IV a期宫颈癌复发率为28%~46%^[1]。宫颈癌患者一旦出现复发转移,总体治疗效果差,生存时间短。目前,有关宫颈癌骨转移的文献资料有限,大部分仅限于个案报道,本文分析了本院近15年收治的56例宫颈癌骨转移患者的临床资料,旨在探讨对骨转移宫颈癌患者采取不同治疗方案对预后、生存质量的影响。

1 资料与方法

1.1 资料来源

表1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups

组别	n	中位年龄,岁	FIGO分期,%					病理类型,例(%)				
			I b	II a	II b	III a	III b	IV	鳞癌	腺癌	腺鳞癌	小细胞癌
放化疗组	31	48.9	7(22.5)	5(16.1)	7(22.5)	0(0)	5(16.1)	7(22.5)	28(90.3)	2(6.3)	0(0)	1(3.2)
双膦酸盐组	25	47.4	7(28.0)	1(4.0)	7(28.0)	0(0)	6(24.0)	4(16.0)	18(72.0)	5(20.0)	1(4.0)	1(4.0)
P		0.571			0.895							0.128

1.2 治疗方法

放化疗组患者采取放疗或化疗联合双膦酸盐治疗。放疗采用钴⁶⁰γ射线30 Gy/10 f,或铯¹³⁷内放疗,化疗选择紫杉醇+顺铂或者吉西他滨联合铂类等二线化疗方案,同时使用注射用唑来膦酸(深圳海王药业有限公司,批准文号:国药准字H20041957,规格:4 mg/支)4 mg 静脉滴注,维持15 min以上。双膦酸盐组患者采取双膦酸盐姑息对症治疗,采用注射用唑来膦酸4 mg 静脉滴注,维持15 min以上。两组均3~4周为1个疗程,治疗3个疗程。

1.3 观察指标

所有患者入院后统一登记并填写随访表,定期电话随访,直至2015年2月。采集患者以下资料:年龄、病理类型及FIGO期别、骨转移的治疗方案、总体生存时间等;不良反应按照世界卫生组织(WHO)药物不良反应分级标准执行,分为I~IV级(IV级为极重度,威胁生命),具体包括:骨髓抑制、消化道反应、脱发、周围神经毒性、肝肾功能损害等;生存质量按照KPS评分系统评价——改善:评分增加10分以上或达到100分;降低:评分下降10分以上;无效:评分未增加或降低。

1.4 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计学分析。计量资料采用t检验,计数资料采用χ²检验,采取Kaplan-Meier生存曲线分析。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者骨转移后生存时间比较

发现骨转移后患者的3年生存率放化疗组为16.1%(5/31),双膦酸盐组为16.0%(4/25);患者平均生存时间放化疗组为17月(95% CI: 9.1~24.9),双膦酸盐组为19月(95% CI: 2.4~35.6),差异无统计学意义(P=0.820)。骨转移后不同治疗方案的生存函数见图1。

2.2 两组患者毒副作用比较

放化疗组患者主要毒副作用为胃肠道反应、骨髓抑制和脱发,其次可见周围神经毒性,其中III/IV级胃肠道毒性发生率为32.3%(10/31),III/IV级骨髓抑制毒性发生率为35.5%(11/31)。对女性患者而言,脱发可造成较大心理影响。胃肠道反应以

回顾性收集我所2001年1月—2015年2月宫颈恶性肿瘤患者共4 816例,选取通过计算机断层扫描(CT)、核磁共振成像(MRI)或者核素骨显像确诊为宫颈癌骨转移患者65例,其中9例因记录资料不详而排除,最终56例纳入研究。所有纳入研究患者按治疗方案分为放化疗组(31例)和双膦酸盐组(25例),其中放化疗组患者年龄35~72岁,中位年龄48.9岁;双膦酸盐组患者年龄33~71岁,中位年龄47.4岁。两组患者年龄、国际妇产科联盟(FIGO)分期、病理类型等一般资料比较,差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。两组患者一般资料比较见表1。本试验方案经医院医学伦理委员会审核通过,患者知情同意并签署知情同意书。

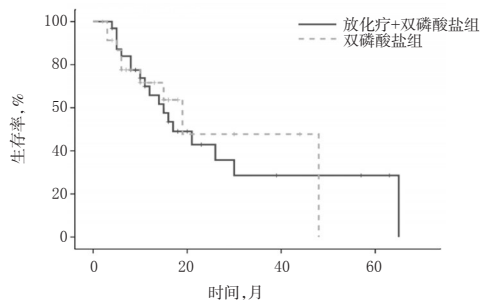


图1 骨转移后不同治疗方案的生存函数

Fig 1 Survival function of patients in 2 groups after treatment

食欲减退、恶心、呕吐为主。骨髓抑制以白细胞下降为主,偶可见血小板下降伴出血征象。而双膦酸盐组患者无上述明显毒副作用,6例患者出现发热37.5~39℃,其他如感冒样症状疲乏、肌肉关节疼痛、食欲下降,一般临床症状较轻,经对症处理后迅速缓解。由此可见,放化疗组毒副作用明显大于双膦酸盐组,差异有统计学意义(P<0.05)。

2.3 两组患者生存质量比较

治疗后,大部分患者骨痛有不同程度缓解,然而放化疗导致食欲下降、严重骨髓抑制、指端麻木、脱发等,均不同程度限制了患者社会活动能力,导致其生存质量降低。比较两组患者治疗3个疗程后KPS评分,双膦酸盐组患者改善率明显高于放化疗组,差异有统计学意义(χ²=4.36, P<0.05)。两组患者生存质量比较见表2。

表2 两组患者生存质量比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of survival quality of patients between 2 groups[case(%)]

组别	n	改善,%	降低,%	无效,%
放化疗组	31	7(22.6)*	15(48.4)*	9(29.0)
双膦酸盐组	25	10(40.0)	5(20.0)	10(40.0)

注:与双膦酸盐组比较,*P<0.05

Note: vs. diphosphonate group, *P<0.05

3 讨论

骨组织是恶性肿瘤远处转移的第三好发器官,仅次于肺和肝。相对乳腺癌及前列腺癌等恶性肿瘤,宫颈癌骨转移发病率较低,然而一旦出现骨转移,可导致疼痛、高钙血症、椎体压缩、脊髓受压、病理性骨折等骨相关并发症,严重影响患者生存质量。1999年有学者报道,复发宫颈癌患者中骨转移几率从15%上升至29%^[2]。本研究仅2014年1年内骨转移患者就高达8例,占15年中骨转移发生率的14.3%。

关于宫颈癌骨转移发生途径,以往国内大部分学者认为:肿瘤细胞沿淋巴转移途径至主动脉旁淋巴结,再引流至椎体;或者通过直接浸润至相邻骨盆而发生。然而有国外学者大胆推测,肿瘤细胞可能在治疗原发病灶之前就已经转移至骨骼,持续生长直至出现临床症状^[3]。近年,越来越多文献表明,循环肿瘤细胞(CTCs)可导致肿瘤的复发转移。Cheng M^[4]等发现,CTCs可能是导致肿瘤骨转移的重要原因。

鉴于骨转移发生率不高,目前尚无统一的治疗指南。现有治疗方案包括抗肿瘤的综合治疗(手术+放疗+化疗)和抑制骨质吸收的治疗(双膦酸盐治疗)。化疗是针对原发肿瘤的治疗,全身毒副反应较大,多数晚期、复发、高龄患者无法耐受。放射性核素和局部放疗能在短期内很好的控制骨痛,然而仅限于单发或者部位较集中转移灶的治疗,且相对双膦酸盐而言,骨髓抑制等毒副反应较明显,限制了该治疗方案的重复使用。从治疗效果、患者依从性及药物的安全性等方面综合而言,双膦酸盐无疑是较优选择。

双膦酸盐是内生性焦磷酸盐的同分异构体,P-C-P核心是其共有的生物活性结构,而R₁和R₂的侧链结构分别决定了其对骨组织的亲和性和抑制骨吸收的活性。它能显著降低骨相关事件的发生率,显著延缓第一次骨相关事件的发生^[5]。唑来膦酸是一种含氮的第三代双膦酸盐,通过诱导破骨细胞凋亡,抑制破骨细胞对骨组织的破坏,从而降低血钙水平,缓解骨痛,防止或延迟骨相关事件的发生^[6-7]。此外,静脉输注唑来膦酸还能减少循环中人血管内皮生长因子、碱性成纤维生长因子等,发挥抗血管因子的活性,抑制肿瘤细胞骨侵犯^[8];同时能影响肿瘤细胞的黏附、侵袭和增殖,以协同方式增强细胞毒药物的作用,具有抗肿瘤形成和免疫调节的作用^[9]。Feroni C等^[10]对33名乳腺癌骨转移患者,采用4 mg唑来膦酸治疗,48 h后检测到循环CTCs水平明显下降,首次临床证实唑来膦酸对肿瘤细胞或者CTCs有直接杀灭作用。

临床工作中发现,部分宫颈癌患者发现骨转移后不愿接受放疗、化疗等毒副作用明显的治疗方案,为保证生存质量,选择单纯双膦酸盐姑息对症治疗,也可带瘤生存多年。本研究表明,宫颈癌患者出现骨转移后,积极放化疗组与双膦酸盐治疗组比较,患者总体生存率差异无统计学意义($P < 0.05$)。Keys HM等^[11]报道,即便经过积极治疗,患者总体生存率仍然较低,并且生存率与骨转移数目、治疗方案无明显关系。这与本研究结论一致。本研究中患者大部分为肿瘤晚期(Ⅲ~Ⅳ期)或者局部晚期(Ⅰb期、Ⅱa2期),合并其他部位转移,之前接受过大型手术、放疗或者化疗等多种方案治疗,至出现骨转移时,很难不伴随免疫力低下。放化疗在杀灭癌细胞的同时,也大量杀灭人体正常细胞和组织,使患者免疫力衰退,还有可能进一步促使肿瘤失去免疫监控,加速增殖,从而引起病情的复发或者转移。

鉴于预后极差,患者采取积极放化疗是否真的临床获益

值得商榷。一旦确诊骨转移,治疗目的主要在于止痛、预防病理性骨折和残疾发生,尽量保障其生存质量。唑来膦酸能够充分防止或延迟骨相关事件的发生,在较小毒副反应的同时,具备一定抗肿瘤效应,因此临床上值得推荐给部分晚期、高龄、复发患者。

尽管两组患者在年龄、分期及骨转移数目等方面达到组间平衡,但因发病率低,本研究纳入样本有限,未采取双盲研究,期待今后设计多中心、大样本临床试验做进一步研究。

参考文献

- [1] Angiolo G, Roberta T, Stefania C, et al. Treatment options in recurrent cervical cancer: Review[J]. *Oncol Lett*, 2010, 1(1): 3.
- [2] Fulcher AS, O' Sullivan SG, Segreti EM, et al. Recurrent cervical carcinoma: typical and atypical manifestations [J]. *Radiographics*, 1999, 19: S103.
- [3] Pasricha R, Tiwari A, Aggarwal T, et al. Carcinoma of uterine cervix with isolated metastasis to fibula and its unusual behavior: report of a case and review of literature [J]. *J Cancer Res Ther*, 2006, 2(2): 79.
- [4] Cheng M, Liu L, Yang HS, et al. Circulating tumor cells are associated with bone metastasis of lung cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(15): 6 369.
- [5] Stomeo D, Tulli A, Ziranu A. Acrometastasis: a literature review [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2005, 19(5): 2 906.
- [6] Keizman D, Ish-Shalom M, Pili R, et al. Bisphosphonates combined with sunitinib may improve the response rate, progression free survival and overall survival of patients with bone metastases from renal cell carcinoma [J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(7): 1 031.
- [7] Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, et al. Review: bisphosphonates reduce fractures, radiotherapy, and hypercalcaemia and increase time to a first skeletal related event [J]. *BMJ*, 2003, 327(7 413): 469.
- [8] Ferretti G, Fabi A, Carlini P, et al. Zoledronic-acid-induced circulating level modifications of angiogenic factors, metalloproteinases and proinflammatory cytokines in metastatic breast cancer patients [J]. *Oncology*, 2005, 69(1): 35.
- [9] Clezardin P, Ebetino FH, Fournier PG. Bisphosphonates and cancer-induced bone disease: beyond their antiresorptive activity [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(12): 4 971.
- [10] Feroni C, Milan M, Strina C, et al. Pure anti-tumor effect of zoledronic acid in naive bone-only metastatic and locally advanced breast cancer: proof from the "biological window therapy" [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 144(1): 113.
- [11] Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Correction: cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma [J]. *New Engl J Med*, 1999, 341(9): 708.

(收稿日期:2015-05-15 修回日期:2015-07-28)

(编辑:黄 欢)