

TPF 方案同步放化疗在中晚期宫颈癌治疗中的临床研究

胡珊珊, 蔡红兵[△](武汉大学中南医院妇瘤科, 武汉 430000)

【摘要】目的 探讨紫杉醇联合顺铂、5-氟尿嘧啶(TPF 方案)同步放化疗治疗中晚期宫颈癌的疗效及安全性。**方法** 选择 2008 年 1 月至 2010 年 12 月武汉大学中南医院治疗的中晚期宫颈癌患者 92 例,随机分为对照组 45 例和观察组 47 例。观察组给予 TPF 方案化疗和放射治疗,对照组仅进行放射治疗。治疗结束后随访 3 年,评价近期疗效及患者的 3 年生存率、局部复发率、远处转移率及不良反应发生率。**结果** 观察组化疗方案的总有效率为 57.4%,明显优于对照组的 35.5%,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组 3 年生存率为 74.4% 明显高于对照组的 53.3%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。局部复发率、远处转移率和不良反应发生率与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** TPF 方案同步放化疗治疗中晚期宫颈癌患者的疗效确切,可延长患者生存率,不良反应无明显增加,是一种治疗中晚期宫颈癌的有效方案。

【关键词】 宫颈癌; 顺铂; 5-氟尿嘧啶; 同步放化疗

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.19.045 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)19-2744-02

宫颈癌的发病率居妇女恶性肿瘤第二名,其病死率较高,手术治疗和放射治疗是最常用的治疗手段^[1]。宫颈癌的治疗方案一般根据临床分期决定,在 II a 期及以前的宫颈癌患者通常采用手术治疗,而 II b 期以后的宫颈癌患者多采用放射治疗或同步放化疗。同步放化疗近年来在宫颈癌治疗中显示出了较好疗效,日益受到人们的关注^[2]。起初人们使用同步放化疗的目的是想通过放疗控制局部病灶,同时采用化疗消灭或控制放射野外的转移病灶;然而随着近年来临床研究的进展,越来越多的报道表明同步放化疗不仅可使肿瘤缩小,消灭较小的转移病灶,并具有一定的协同作用。本研究观察了紫杉醇联合顺铂、5-氟尿嘧啶(TPF 方案)同步放化疗对中晚期宫颈癌患者的短期生存率、复发转移情况及用药后的安全性进行了调查,并与单纯放疗进行了统计学比较,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取于 2008 年 1 月至 2010 年 12 月本院住院治疗的中晚期宫颈癌患者 92 例,年龄 46~77 岁,平均年龄(52.6±7.8)岁,均经过宫颈活体检查确诊肿瘤临床分期(III a~IV a),包括 III a 期 29 例,III b 期 42 例,IV a 期 21 例;病理类型包括鳞癌 61 例,腺癌 26 例,腺鳞癌 3 例。使用信封法将入选患者随机分为对照组 45 例(行单纯放疗)和观察组 47 例(行同步放化疗),其中对照组 46~75 岁,平均年龄(52.1±7.6)岁,包括 III a 期 17 例,III b 期 21 例,IV a 期 7 例。观察组 49~77 岁,平均年龄(54.6±8.2)岁,包括 III a 期 12 例,III b 期 21 例,IV a 期 14 例。所有患者血常规、肝肾功能及心电图均正常,未经过放疗化疗,排除转移性宫颈癌、合并其他恶性肿瘤或严重心脑血管、肝、肾疾病的患者。两组间年龄、病情情况等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),组间有可比性。

1.2 方法 放疗使用 60Co 远距离治疗机,先进行全盆腔前后野垂直照射(15 cm×20 cm),待野中央平面剂量达 DT 30 Gy/16 次后,中央挡铅照射(4 cm×10 cm)DT 16 Gy/8 次,挡铅照射后行 192Ir 高剂量后装腔内放疗 1 次/周, A 点 DT 7Gy/次,总 DT 达 42 Gy/6 次。

化疗采用全身化疗 TPF 方案,静脉滴注紫杉醇(四川太极制药有限公司生产,批号 20070106,20091103,20100704)60 mg/m²,顺铂(齐鲁制药有限公司生产,批号 0802002,0907102,1005024)25 mg/m²,5-氟尿嘧啶(5-FU 沈阳药大药业

有限责任公司,批号 070633)500 mg,1 次/周,治疗 3 周为 1 疗程,每疗程间隔 1 周,共给药 3~4 个疗程。

1.3 观察指标 患者每周行妇科检查和 B 超检查,观察肿瘤变化,定期检查血常规、肝、肾功能。疗程结束后统计两组患者疗效、3 年生存率、局部复发率、远处转移率和不良反应发生率,进行对比。疗效参照实体瘤疗效评价标准(RECIST)进行评估^[4],包括完全缓解(CR):患者的各项检查项目均示病灶消失;部分缓解(PR):症状体征多数缓解,基线病灶长径缩小大于或等于 30%;稳定(SD):症状体征有部分改善,基线病灶长径缩小幅度在 20%~30%;进展(PD):症状体征未改善或者恶化,基线病灶缩小幅度小于 25%或出现新病灶。总有效率=PR+CR。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件对数据进行统计学分析,计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较 经治疗后观察组的总有效率为 57.4%明显高于对照组的 35.5%,差异有统计学意义($\chi^2 = 5.31, P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者疗效比较

组别	n	CR [n(%)]	PR [n(%)]	SD [n(%)]	PD [n(%)]	总有效率 (%)
对照组	45	5(11.1)	11(24.4)	18(40.0)	11(24.4)	35.5
观察组	47	11(23.4)	16(34.0)	16(34.0)	4(8.6)	57.4

2.2 两组患者 3 年后情况比较 观察组患者的 3 年生存 35 例,生存率为 74.4%,而对照组 3 年生存率仅为 53.3%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者的局部复发率、远处转移率均低于对照组,但统计学分析结果显示两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者 3 年后情况比较[n(%)]

组别	n	3 年生存率	局部复发率	远处转移率
对照组	45	24(53.3)	12(25.5)	8(17.0)
观察组	47	35(74.4)	8(17.8)	4(8.9)

2.3 两组患者的不良反应发生情况 两组患者出现的不良反

[△] 通讯作者, E-mail: chb2105@163.com.

应由多到少依次为白细胞下降、血小板减少及出现恶心、呕吐、腹泻等。观察组各不良反应发生率均高于对照组,但经统计学分析比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者的不良反应发生率比较[n(%)]

组别	n	白细胞计数下降	血小板减少	恶心	呕吐	腹泻
对照组	45	26(57.8)	14(31.1)	29(64.4)	26(57.8)	9(20.0)
观察组	47	33(70.2)	17(36.2)	34(72.3)	29(61.7)	11(23.4)

3 讨论

宫颈癌是女性三大生殖系统恶性肿瘤之首,其主要症状为阴道排液、流血,晚期可出现膀胱、结肠等器官压迫,甚至包括输尿管梗阻、肾盂积水等症状^[3-4]。宫颈癌的发病原因尚不十分明确,目前多认为其发病与过早性生活、性生活紊乱、早年分娩、多产、经济状况和地理环境等因素有关。早期宫颈癌的症状不易被察觉,因此一旦确诊病情多已进入中晚期。放疗是晚期宫颈癌的经典治疗方法,但治疗效果不尽如人意,有约 30%~40% 患者会出现治疗失败,其原因主要包括肿瘤的扩散和复发,其次为淋巴结转移和远处播散^[5]。这可能与癌症晚期肿瘤体积较大、宫旁浸润对放疗不敏感、放疗不能控制照射野之外的浸润灶有关。虽然增加放疗剂量可提高肿瘤抑制率,但晚期并发症也会随之明显增加^[6]。近年来,有不少学者报道称小剂量化疗药物可提高放疗的敏感性,因而提出了同步放疗的概念,并发表了相关研究。Shoji 等^[7]报道了前瞻性随机对照的临床研究结果,对 2003~2007 年 165 例临床分期为 II a 和 I b 的宫颈癌患者进行随机分组研究,同步放疗组于盆腔加腹主动脉旁体外给予放疗 45 Gy,辅助化疗(顺铂+5-FU)两个周期,之后再接受 1~2 次低剂量盆腔内放疗,5 年生存率与单纯放疗组对比(72.4% 和 56.7%),差异有统计学意义($P<0.05$)。无进展生存率为 66.3% 和 40.5%,同样具统计学意义($P<0.05$)。此外单纯放疗组的局部复发率和远处转移率均明显高于同步放疗组($P<0.05$)。Hardy 等^[8]通过双盲、随机、多中心的实验对 126 例宫颈癌患者进行了研究,对照组采用传统放疗,给予中央挡铅照射 DT 16 Gy 后再进行腔内放疗 8 Gy 1 次/周,1 疗程为 3 周;观察组给予传统放疗+口服 5-FU+MMC 同步化疗,1 疗程后休息 2 周,共 3 个疗程。中位随访时间 76 个月,观察组和对照组的 5 年生存率分别是 45.2% 和 59.7%,局部复发率分别为 25.6% 和 16.7%,观察组明显优于对照组,比较差异有统计学意义($P<0.05$),且观察组患者的晚期不良反应无增加。因此,同步放疗作为治疗中晚期恶性肿瘤的重要手段之一,已经日益受到人们的重视。

顺铂为铂的金属络合物,作用似烷化剂,被证明在铂类药物中是最有效的广谱抗癌药物,美国国立癌症研究所已将顺铂纳入局部晚期宫颈癌的标准治疗药物。它是一类细胞周期非特异性药物,对多种肿瘤细胞具有抑制作用,主要作用靶点为 DNA 链间及链内交链,可形成顺铂-DNA 复合物,与核蛋白及胞浆蛋白结合,从而干扰 DNA 复制^[9]。5-FU 是一种胸苷酸合成酶抑制剂,是尿嘧啶的衍生物。它在细胞内转变为 5-FU 脱氧核苷酸(5F-dUMP),从而抑制脱氧胸苷酸合成酶,阻止脱氧核苷酸(dUMP)甲基化转变为胸腺嘧啶脱氧核苷酸(dTMP),影响肿瘤细胞 DNA 的合成^[10-11]。紫杉醇是一种四环二萜化合物,是新型的抗微管化疗药物,它可通过与微管结合形成复合物,促进微管蛋白的聚合,保持微管蛋白的稳定,抑制肿瘤细胞 M 期的有丝分裂,体外实验结果表明紫杉醇具有显著的放射增敏作用^[12-13]。近年来的研究表明,同步放疗可明

显提高晚期宫颈癌患者的生存率,同时提高肿瘤的局部控制率,降低远端转移的发生^[14-16]。本文研究显示,观察组同步放疗的 3 年生存率为 74.4%,明显高于对照组的 53.3%,且差异有统计学意义($P<0.05$);观察组局部复发率和远处转移率分别为 17.8% 和 8.9%,对照组分别是 25.5% 和 17.0%,虽然观察组转移和复发患者比例略低于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$),表明同步放疗可显著延长患者的生存时间,但对复发及转移无明显的改善作用。

目前认为同步放疗的优点主要包括:(1)化疗可通过细胞毒性作用减小肿瘤体积。(2)可抑制肿瘤细胞受到损伤后的修复。(3)对同一细胞而言,处于 G2/M 期时的放射敏感性较高,而处于 S 后期和 G1 前期时则对照射的抵抗力较强。化疗可促使肿瘤细胞同步化进入对放疗敏感的 G2 期和 M 期,增加放疗的杀伤作用^[17-18]。体质量减轻、食欲缺乏、体力下降、骨髓抑制和低蛋白血症是影响中晚期癌症患者治疗效果和生活质量的几个重要因素,在宫颈癌患者放疗中,胃肠道反应、泌尿反应会进一步降低其生活质量,化疗和放疗分别作用于肿瘤细胞复制的不同细胞周期,同步放疗可产生协同作用且不增加放疗的治疗时间,防止不良反应急剧增加导致患者无法耐受,严重影响日常生活质量^[19-21]。Tewari 等^[22]比较了 126 例晚期宫颈癌患者的治疗效果,其中单纯化疗组 56 例,同步放疗组 71 例,采用紫杉醇和顺铂/5-FU 的联合化疗方案,结果同步放疗组的有效率为 49.7%,远期疗效优于单纯化疗组,差异有统计学意义($P<0.05$)。本文研究结果显示,观察组使用 TPF 方案进行化疗的总有效率为 57.4%,对照组有效率为 35.5%,观察组高于对照组($P<0.05$);两组患者出现的不良反应由多到少依次为白细胞下降、血小板减少及出现恶心、呕吐、腹泻等症状,其中白细胞计数下降、恶心、呕吐的发生情况较为普遍。观察组各不良反应发生率均高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$),说明联合用药后不良反应略有升高,但没有增加新的不良反应类型,且与对照组比较也没有明显的增加,由此可见联合应用安全性可控,与上述文献中的报道相符。

综上所述,采用 TPF 方案同步放疗可明显提高晚期宫颈癌的疗效和 3 年生存率,效果优于单纯放疗,且不良反应无明显增加,患者能耐受,是改善宫颈癌患者预后的一种安全有效的治疗方法。但同步放疗使用药物的剂量和疗程,以及远期疗效和不良反应仍有待加大样本容量后进一步的研究。

参考文献

- [1] 张欣欣,盛修贵,马志芳,等. 放疗同步每周紫杉醇方案与 PF 方案治疗中晚期宫颈癌疗效比较[J]. 肿瘤防治研究, 2011, 38(10): 1159-1162.
- [2] 连丽娟,林巧稚. 妇科肿瘤学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2001: 314.
- [3] 周慷,李晓光,金征宇,等. 经双侧子宫动脉介入化疗对进展期宫颈癌的疗效观察[J]. 介入放射学杂志, 2010, 19(6): 482-485.
- [4] Teh J, Yap SP, Tham I, et al. Concurrent chemoradiotherapy incorporating high-dose rate brachytherapy for locally advanced cervical carcinoma: survival outcomes, patterns of failure, and prognostic factors[J]. Int J Gynecol Cancer, 2010, 20(3): 428-433.
- [5] 樊辉,李国权,姜聪,等. 宫颈癌同步放疗与单纯放疗的近期疗效及相关因素分析[J]. 大连医科大学学报, 2011, 33(3): 271-274.

率,且 31~40 岁患病率达峰值,HUA 组多项代谢性指标明显高于非 HUA 组。提示民航西北地区民航飞行员 HUA 防治形势的严峻性,加强对民航飞行员 HUA 的防控及矫治工作已迫在眉睫。在今后西北地区民航飞行员健康管理中,应注重 HUA 相关内容的宣教,改变以往的重体检,轻宣教的工作方式。特别是应加强西北地区民航飞行员 HUA 相关影响因素的综合防控及宣教工作,在民航体检中提高对 UA 检测重要性的认识。希望通过相应的工作方式及重点改变,有效保障民航飞行员的健康水平,有效保障民航飞行员的飞行寿命,有效保障西北地区民航飞行安全,同时为国家及航空公司节约可能因该类疾病导致停飞而造成的培养成本损失及医疗费用支出。

参考文献

[1] 中国医师协会心血管内科医师分会. 无症状高尿酸血症合并心血管疾病诊治建议中国专家共识[J]. 中国医学前沿杂志, 2010, 2(3): 49-55.

[2] 齐明旭,李世胜. 血尿酸与心血管疾病关系研究进展[J]. 微量元素与健康研究, 2013, 30(2): 56-58.

[3] 张琨,韩琳,李长贵. 青岛地区人群高尿酸血症与代谢综合征各组间的关系[J]. 山东医药, 2011, 51(5): 67-68.

[4] 周弋,齐慧,赵根明,等. 上海市浦东新区居民高尿酸血症与慢性肾病相关性研究[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(4): 351-355.

[5] 邵小飞,周洪跃,刘新宇,等. 珠海市社区居民高尿酸血症流行病学调查及其与慢性肾脏病的相关性[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(7): 1172-1174.

[6] 高彬,张麦叶,周洁,等. 陕西省秦岭以北地区成人尿酸与代谢综合征关系的横断面研究[J]. 中国慢性病预防与控制, 2012, 20(4): 389-392.

[7] 马红雨,董磊,全首祯,等. 空军飞行员 3 年间高尿酸血症发展趋势研究[J]. 武警医学, 2012, 23(3): 201-202.

[8] 潘晓玲,王天华. 空军飞行员与普通人群尿酸值的比较观察[J]. 中国疗养医学, 2011, 20(8): 760.

[9] 徐琼峰,肖毅,邓明钊,等. 1110 名民航飞行员血尿酸与血脂血糖和血压的关系[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(21): 2587-2588.

[10] 关颖,毕齐. 2 型糖尿病合并急性脑梗死与血尿酸及血脂水平的临床分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2012, 14(7): 734-736.

[11] 石英,邓拥军. 血尿酸水平与代谢综合征患病相关性的研究[J]. 检验医学, 2011, 26(7): 429-432.

[12] 赵平. 高尿酸血症与血管内皮功能关系的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2010, 31(6): 876-879.

[13] 李逸通. 尿酸与脑梗死关系的研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(4): 612-614.

[14] 朱德生,管阳太. 高尿酸血症与卒中的研究进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2011, 8(11): 607-612.

[15] 杨书凤,刘连友,周湘忠,等. 高尿酸血症与冠心病的相关性研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21(7): 110-111.

(收稿日期:2013-12-22 修回日期:2014-05-15)

(上接第 2745 页)

[6] 袁红香. 奈达铂、紫杉醇联合同期放疗治疗中晚期宫颈癌疗效观察[J]. 山东医药, 2010, 50(38): 90-91.

[7] Shoji T, Takatori E, Murai M, et al. Results of neoadjuvant chemotherapy using tri-weekly CDDP/CPT-11 for locally advanced cervical cancer[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2010, 37(4): 643-648.

[8] Hardy D, Cormier JN, Xing Y, et al. Chemotherapy-associated toxicity in a large cohort of elderly patients with non-small cell lung cancer [J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(1): 90-98.

[9] 赵平,刘永红,王蕊. 彩色多普勒超声对中老年宫颈癌的诊断价值[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(5): 931-932.

[10] 姜丽,郝权,王慧玉. 3 种方案同步放化疗治疗中晚期宫颈癌的疗效对比观察[J]. 实用妇产科杂志, 2009, 25(5): 293-295.

[11] Wu CH, Fan WC, Chen YM, et al. Second-line therapy for elderly patients with non-small cell lung cancer who failed previous chemotherapy is as effective as for younger patients[J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(3): 376-379.

[12] 黄升武,邓柑雀,李玉梅,等. 三维适形放疗加后装放疗联合 TP 化疗治疗局部晚期宫颈癌 80 例[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(12): 2903-2904.

[13] 陈勇吉,李志强,江向明. 非小细胞肺癌患者手术与非手术治疗的疗效及预后分析[J]. 检验医学与临床, 2013(23): 3140-3141.

[14] 张建,胡兴,孙亚军,等. 子宫动脉化疗栓塞治疗宫颈癌 33 例临床分析[J]. 介入放射学杂志, 2011, 20(4): 303-

307.

[15] 程淑霞,成慧君,王莉. 晚期宫颈癌并发双侧输尿管梗阻 40 例治疗预后分析[J]. 中国肿瘤临床, 2013(15): 923-925.

[16] 杨学刚,许国辉,吴戈,等. 子宫动脉化疗栓塞治疗局部晚期宫颈癌[J]. 中华放射学杂志, 2013, 47(8): 735-738.

[17] 王晓斐,陈玉丙,韩志龙,等. 调强放疗与三维适形放疗联合腔内放疗同步化疗治疗中晚期宫颈癌的对比[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(17): 4119-4121.

[18] 漆辉雄,杜珂,孙秋实,等. 调强放疗同步化疗联合热疗治疗中晚期宫颈癌的临床观察[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(17): 2928-2929.

[19] 毕卓菲,刘宜敏,廖恺,等. 奈达铂单周方案化疗联合同期放疗治疗局部晚期宫颈癌的疗效[J]. 广东医学, 2013, 34(20): 3182-3185.

[20] 祝英杰,卢玉波,杨宏英,等. 中晚期宫颈癌 DNA-PKcs 表达与放化疗敏感性的相关性研究[J]. 实用妇产科杂志, 2011, 27(11): 827-829.

[21] 何涛,李希聪,王焱,等. 紫杉醇联合顺铂对局部晚期宫颈癌的疗效研究[J]. 实用妇产科杂志, 2009, 25(2): 109-111.

[22] Tewari KS, Monk BJ. The rationale for the use of non-platinum chemotherapy doublets for metastatic and recurrent cervical carcinoma [J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2010, 8(2): 108-115.

(收稿日期:2014-01-13 修回日期:2014-06-08)