

· 论 著 ·

宫颈鳞癌同步放化疗中顺铂联合紫杉醇方案单周与 3 周疗法的比较研究*

李雨聪, 周 琦

(重庆市肿瘤医院妇瘤科 400030)

摘要:目的 比较和评价中晚期宫颈鳞癌同步放化疗中顺铂联合紫杉醇方案单周疗法与 3 周疗法的不良反应及近期疗效。
方法 对 112 例 II b 至 III b 期宫颈鳞癌患者进行前瞻性随机分组对照研究, 采用完全随机设计方法, 把符合入组条件的患者分成单周方案组和 3 周方案组各 56 例。单周方案组: 紫杉醇 50 mg/m², 顺铂 25 mg/m², 1 次/周, 连用 6 周; 3 周方案组: 第 1 天紫杉醇 150 mg/m², 第 2 天顺铂 70 mg/m², 21 d 为 1 个周期, 共 2 周期。两组的放疗均采用三维适形放疗+后装治疗, A 点总剂量 75~85 Gy。同步放化疗过程中如实记录患者的不良反应, 治疗结束后 4 月根据肿瘤退缩情况判定近期疗效。
结果 不良反应: 单周方案组消化道反应、骨髓抑制、神经毒性均低于 3 周方案组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。近期疗效: 单周方案组和 3 周方案组病情缓解率分别为 91.1% 和 94.6%, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。
结论 中晚期宫颈鳞癌同步放化疗顺铂联合紫杉醇方案单周疗法较 3 周疗法不良反应明显降低, 近期疗效相当, 但远期疗效有待进一步观察。

关键词: 宫颈癌; 同步放化疗; 化疗方案

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.17.005 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-9455(2016)17-2420-03

Comparative study between weekly and triweekly paclitaxel and cisplatin regimen in concurrent chemoradiotherapy for cervical squamous cell cancer*

LI Yucong, ZHOU Qi

(Department of Gynecologic tumor, Chongqing Cancer Hospital, Chongqing 400030, China)

Abstract: **Objective** To compare and evaluate the toxicity and short-term effect of weekly paclitaxel and cisplatin regimen and tri-weekly paclitaxel and cisplatin regimen therapy in concurrent chemoradiotherapy for advanced cervical squamous cell cancer.
Methods A prospective randomized controlled study was performed in patients with cervical squamous cell cancer of II b to III b stage. A completely randomized design was used and 112 patients enrolled in the study were divided into weekly and triweekly regimen group equally ($n = 56$). 50 mg/m² of paclitaxel and 25 mg/m² of cisplatin were administrated once per week for six weeks in weekly regime group; 150 mg/m² of paclitaxel on Days 1 and 70 mg/m² of cisplatin on Days 2 were administrated in triweekly regime group for two courses, each course needed 21 days. Both groups underwent three-dimensional conformal radiotherapy plus a brachytherapy, the planed total dose to A point was 75—85 Gy. Toxicity of concurrent chemoradiotherapy was recorded accurately; short-term effect was evaluated on the basis of tumor regression after four months of treatment.
Results Weekly regime group had lower side effects in gastrointestinal reactions, bone marrow suppression and neurotoxicity than triweekly regime group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Remission rates in weekly and triweekly regime group were 91.1% and 94.6%, respectively; there was not any statistically significant difference ($P > 0.05$).
Conclusion In concurrent chemoradiotherapy, compared with weekly paclitaxel and cisplatin regime, the triweekly regime has lower toxicity while similar short-term effect, and long-term effect still needs further observation.

Key words: cervical cancer; concurrent; chemotherapy regimen

同步放化疗为美国国立癌症综合网(NCCN)推荐的中晚期宫颈癌的一线治疗方案^[1-2], 同时将顺铂联合紫杉醇作为该方案中 1 类证据推荐的化疗药物^[3-5]。目前, 同步放化疗一般采用 3 周疗法, 治疗过程中同步放化疗较单纯放疗患者不良反应发生率较高, 耐受性较差, 严重时治疗被迫中断, 治疗效果受到一定程度的影响。为探索低毒、有效的治疗方案, 本研究对 112 例中晚期宫颈鳞癌同步放化疗患者进行了前瞻性随机分组对照研究, 旨在探讨顺铂联合紫杉醇单周方案与 3 周方案治疗的不良反应及近期疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 9 月至 2015 年 8 月本科室收治的宫颈鳞癌患者 112 例, 年龄 43~68 岁, 中位年龄 58 岁。以

随机数字表法分为单周方案组和 3 周方案组, 各 56 例, 一般资料包括: 年龄、KPS 评分、临床分期、病理分化、病变面积等, 两组间各项比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 纳入及排除条件 纳入条件: 25~70 岁宫颈鳞癌新发患者; 临床分期 II b 至 III b 期; 患者入院前从未进行过手术治疗、放化疗; 无远处转移证据; 肝肾功能无明显损害; 血液学指标正常; KPS 评分 > 70 分; 预计生存期 3 月以上; 患者自愿参加本次研究, 签署知情同意书。排除条件: 试验期间使用了本方案以外的化疗、靶向治疗、手术治疗及试验性药物治疗者; 出现不能耐受的不良反应或严重不良事件; 根据疗效评价标准确定疾病进展或者临床上认为疾病进展; 研究医师从患者最佳受益角度考虑认为应该终止治疗; 患者撤回知情同意。

* 基金项目: 重庆市科技计划项目(cstc2015jcsf0097)。

作者简介: 李雨聪, 女, 主治医师, 主要从事妇科肿瘤学方面的研究。

1.3 方法

1.3.1 化疗方案 单周方案组:铂类联合紫杉醇静脉给药,剂量为紫杉醇 50 mg/m²,顺铂 25 mg/m²,1 次/周,1 周为 1 个疗程,用药 6 个疗程。3 周方案组:铂类联合紫杉醇静脉给药,第 1 天紫杉醇 150 mg/m²,第 2 天顺铂 70 mg/m²,3 周为 1 个疗程,用药 2 个疗程。紫杉醇化疗前使用地塞米松、苯海拉明抗过敏及西咪替丁止吐;骨髓抑制使用集落细胞刺激因子、血小板生成因子、输注成分血等措施处理。

1.3.2 放疗方案 两组均同步采用三维适形放疗十后装治疗。予 CT 定位,6MV-X 线盆腔外照射,以及后装放疗机腔内照射,A 点总剂量 75~85 Gy。

1.3.3 不良反应及疗效评价 不良反应按 WHO 抗癌药物不良反应分度标准进行判定,分为 0~4 度。放化疗结束后 4 个月观察两组患者肿瘤消退情况。疗效评价根据 WHO 实体瘤客观疗效评定标准,治疗前后妇科检查、MRI 等影像学检查检测肿瘤大小,根据肿瘤退缩情况判定疗效,分为完全缓解

(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。总有效包括 CR 和 PR。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件,不良反应、近期疗效均为等级资料,组间比较采用两独立样本的秩和检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不良反应 全部患者在治疗过程中定期妇科检查及复查血液指标,及时处理相关不良反应,没有因严重不良反应或不良事件等符合出组标准退出研究的患者。两组患者的不良反应主要为骨髓抑制、消化道反应、神经毒性(神经末梢炎)。3 周方案组白细胞减少、血小板减少、消化道反应、神经毒性的严重程度均高于单周方案组,差异有统计学意义(P<0.05),见表 1。

2.2 近期疗效 两组患者的总有效率分别为 91.1% 和 94.6%,差异无统计学意义(P>0.05),见表 2。

表 1 两组患者不良反应比较(n)

不良反应	单周方案组					3 周方案组					Z	P
	0	I	II	III	IV	0	I	II	III	IV		
白细胞减少	2	36	14	3	1	0	28	12	12	4	2.579	0.010
红细胞减少	48	4	4	0	0	12	24	18	2	0	6.440	<0.001
血小板减少	38	14	4	0	0	16	28	10	2	0	4.131	<0.001
恶心、呕吐	4	46	4	2	0	2	22	23	8	1	4.815	<0.001
神经毒性	52	4	0	0	0	16	30	9	1	0	6.918	<0.001

表 2 两组患者近期疗效比较[n(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	总有效	Z	P
单周方案组	56	14(25.0)	37(66.1)	4(7.1)	1(1.8)	51(91.1)	0.287	0.774
3 周方案组	56	15(26.3)	38(66.7)	3(5.3)	1(1.8)	53(94.6)		

3 讨论

宫颈癌全球发病率在女性恶性肿瘤中居第 3 位^[6]。全球每年约 53 万人新确诊宫颈癌,27 万人死于宫颈癌,发展中国家占总发病率的约 85%^[7]。尽管发达国家对宫颈癌的一、二级预防做得较好其发病率有所下降,但宫颈癌仍是女性的一个主要的世界性健康问题。在我国,特别是卫生资源较少的地区,确诊宫颈癌时常为中晚期。随着对宫颈癌研究与认识的不断深入,同步放化疗治疗中晚期宫颈癌的作用日益凸显。

临床上,同步放化疗是目前公认的中晚期宫颈癌的标准治疗手段^[8]。美国妇科肿瘤组一项多中心前瞻性研究对比了单用顺铂、紫杉醇以及联合使用二者在晚期宫颈癌中的疗效,其结果显示,联合化疗组疗效明显高于单药组^[9]。国外以顺铂为基础的同步放化疗随机对照研究显示,同步放化疗较单纯放疗能使宫颈癌复发率及病死率分别下降 50% 和 40%^[10]。临床研究表明,放疗同期顺铂联合紫杉醇化疗不仅能杀灭肿瘤细胞,还能阻碍治疗损伤细胞的修复,一定程度的降低复发率,使得宫颈癌的治愈率升高^[11]。但是联合用药的不良反应肯定较单一用药更重,患者更难以耐受。因此,为达到高效低毒的理想效果,化疗药物的选择、使用剂量、周期的探讨至关重要。

国外一项前瞻性研究对宫颈癌患者进行同步放化疗中使用铂类化疗单周和 3 周疗法的不良反应进行评估,得出结论是单周较 3 周治疗的不良反应明显降低^[12]。

顺铂的作用机制在于使肿瘤细胞同步在 G₁ 和 S 期,并抑制放疗损伤细胞的修复能力以及乏氧细胞再氧合,增加癌组织的放射敏感性,减少放疗后的复发^[13]。紫杉醇是新型抗微管药物,通过促进微管蛋白聚合、抑制、解聚,保持微管蛋白稳定,抑制细胞有丝分裂,对多种实体肿瘤疗效显著,是新型的广谱高效抗肿瘤药物。体外实验证明紫杉醇具有显著的放射增敏作用,可能使细胞中止于对放疗敏感的 G₂ 和 M 期^[14]。已有研究表明,紫杉醇可诱导宫颈癌细胞凋亡,使细胞分裂受到抑制,可用于宫颈癌的治疗^[15]。

本研究中,单周与 3 周方案组在药物总剂量上是基本持平的,只是疗程剂量及疗程间隔有差异;结果表明,方案设计合理,没有因严重不良反应或不良事件等符合出组标准退出研究的患者;两组在近期临床疗效方面差异并无统计学意义,但是在不良反应方面存在统计学区别。单周方案组患者的消化道反应、白细胞下降、血小板下降、神经毒性(末梢神经炎)明显改善。

本研究显示,中晚期宫颈鳞癌同步放化疗中,顺铂联合紫杉醇单周方案近期疗效与传统 3 周方案相当,并能明显降低放化疗过程中的不良反应,提高患者对治疗的耐受性,有助于保证治疗的完整性及连续性。本研究提示该化疗方案符合“高效、低毒”的肿瘤化疗发展趋势,一定程度减轻了患者治疗过程中的痛苦,有积极的临床意义,适合继续推广。考虑到本研

究样本量有限且随访时间不长,因此临床还应增加病例数,进一步观察和比较远期疗效。

参考文献

- [1] Petrelli F, De Stefani A, Raspagliesi F, et al. Radiotherapy with concurrent cisplatin-based doublet or weekly cisplatin for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 134(1):166-171.
- [2] Heijkoop ST, Van Doorn HC, Stalpers LJ, et al. Results of concurrent chemotherapy and hyperthermia in patients with recurrent cervical cancer after previous chemoradiation[J]. *Int J Hyperthermia*, 2014, 30(1):6-10.
- [3] Koh WJ, Greer BE, Abu-Rustum NR, et al. Cervical cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11(3):320-343.
- [4] Massad LS. Developing guidelines for cervical cancer prevention in the face of diagnostic complexity[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014, 12(3):349-353.
- [5] 周晖, 卢淮武, 彭永排, 等. 《2015年NCCN宫颈癌临床实践指南》解读[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2015, 31(3):185-191.
- [6] 姜侃, 张友忠. 宫颈癌筛查细胞学结果异常的临床处理[J]. *现代妇产科进展*, 2010, 19(4):241-244.
- [7] 杨斌. 宫颈细胞学之国内外现状与几点意见[J]. *中华病理学杂志*, 2008, 37(9):581-583.
- [8] Rose PG, Java JJ, Whitney CW, et al. Locally advanced adenocarcinoma and adenosquamous carcinomas of the cervix compared to squamous cell carcinomas of the cervix in gynecologic oncology group trials of cisplatin-based chemoradiation[J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 135(2):208-212.
- [9] Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(15):3113-3119.
- [10] Green JA, Kirwan JM, Tierney JF, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2001, 358(9284):781-786.
- [11] Jakubowicz J, Blecharz P, Skotnicki P, et al. Toxicity of concurrent chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2014, 35(4):393-399.
- [12] Likhacheva A, Jhingran A, Bodurka DC, et al. Prospective study of symptom assessment among patients with cervical cancer during concurrent chemoradiotherapy with weekly cisplatin or every-3-week cisplatin and 5-fluorouracil[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23(8):1520-1527.
- [13] Au-Yeung G, Mileskin L, Bernshaw DM, et al. Radiation with cisplatin or carboplatin for locally advanced cervix cancer: the experience of a tertiary cancer centre[J]. *J Med Imaging Radiat Oncol*, 2013, 57(1):97-104.
- [14] Hulston CJ, Jeukendrup AE. No placebo effect from carbohydrate intake during prolonged exercise[J]. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 2009, 19(3):275-284.
- [15] Chen XS, Nie XQ, Chen CM, et al. Weekly paclitaxel plus carboplatin is an effective nonanthracycline-containing regimen as neoadjuvant chemotherapy for breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(5):961-967.
- (收稿日期:2016-03-28 修回日期:2016-06-11)
- (上接第2419页)
- Gynecol, 2003, 189(1):171-176.
- [6] Selva DM, Hogeveen KN, Innis SM, et al. Monosaccharide-induced lipogenesis regulates the human hepatic sex hormone-binding globulin gene[J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(12):3979-3987.
- [7] Stefan N, Schick F, Haring HU. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(27):2675-2676.
- [8] Karlsson M, Thorn H, Parpal S, et al. Insulin induces translocation of glucose transporter GLUT4 to plasma membrane caveolae in adipocytes[J]. *FASEB J*, 2002, 16(2):249-251.
- [9] 吴肖冰, 洪福昌, 张春来, 等. 深圳市3551例妊娠梅毒患者的性伴追踪情况及其影响因素分析[J]. *中华预防医学杂志*, 2015, 49(12):1067-1072.
- [10] International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(3):676-682.
- [11] Jin Z, Guan X, Gao H, et al. The change in sex hormone binding globulin and the influence by gestational diabetes mellitus in fetal period[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2009, 25(10):647-652.
- [12] 金镇, 王娉婷, 王晓岩, 等. 早孕时血清SHBG水平与妊娠期糖尿病发病的关系[J]. *中国妇幼保健*, 2010, 25(28):4113-4115.
- [13] 孙磊, 金镇. 妊娠期糖尿病胎盘SHBG的免疫细胞化学与酶标免疫电镜观察[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2010, 18(10):28-29.
- [14] Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, et al. Klinefelter's syndrome[J]. *Lancet*, 2004, 364(9430):273-283.
- [15] Samango-Sprouse C. Mental development in polysomy X Klinefelter syndrome (47, XXY; 48, XXXY): effects of incomplete X inactivation[J]. *Semin Reprod Med*, 2001, 19(2):193-202.
- [16] 姜洁璇, 孙磊, 金镇, 等. 性激素结合球蛋白和葡萄糖转运蛋白在妊娠期糖尿病胎盘组织中的表达及相关性[J]. *中国医科大学学报*, 2015, 44(1):5-9.
- (收稿日期:2016-03-12 修回日期:2016-06-01)