

中晚期宫颈癌同步放化疗患者TP与DF方案 前瞻性对照研究

叶鸿 王宝强 吴爱菊

[摘要] **目的** 对中晚期宫颈癌同步放化疗中的TP(紫杉醇+奈达铂)与DF(奈达铂+氟尿嘧啶)两种方案进行对比研究,探索更合理的化疗方案及给药周期。**方法** 按化疗方案的不同将62例拟行宫颈癌同步放化疗的患者,随机分为TP组(31例)与DF组(31例),对两组免疫指标、生存率及毒副反应进行对比研究。**结果** 治疗后1个月两组患者 CD^{3+} 、 CD^{4+} 水平及 CD^{4+}/CD^{8+} 比值较治疗前均明显降低(t 分别=3.21、4.61、5.68、4.36、5.35、7.12, P 均 <0.05),而两组NK细胞水平较治疗前明显升高(t 分别=4.31、5.61, P 均 <0.05)。TP组总有效率与DF组比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.92$, $P>0.05$)。TP组中位生存时间49.11月,DF组中位生存时间43.11月。TP组5年生存率61.33%,DF组5年生存率58.21%。两组5年生存率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.91$, $P>0.05$)。TP组骨髓抑制Ⅰ度、Ⅱ度发生率均高于DF组,差异具有统计学意义(χ^2 分别=4.78、5.43, P 均 <0.05),但两组患者消化道反应比较,差异无统计学意义(χ^2 分别=0.24、0.48, P 均 >0.05)。**结论** 中晚期宫颈癌同步放化疗TP方案在骨髓抑制发生率上优于DF方案。

[关键词] 宫颈癌; 放化疗同步治疗; 化疗; 生存率

Prospective controlled study of TP and DF chemotherapys in concurrent chemoradiotherapy for advanced cervical cancer patients YE Hong, WANG Baoqiang, WU Aiju. Department of Radiotherapy, The People's Hospital of Lishui City, Lishui 323000, China.

[Abstract] **Objective** To compare the effects of the TP and DF chemotherapys in concurrent chemoradiotherapy on the patients with advanced cervical cancer. **Methods** Totally 62 cases with advanced cervical cancer were selected and divided into the TP group and the DF group. Immune parameters, survival rate and side effects of two groups were observed. **Results** After 1 month of treatment, the levels of CD^{3+} , CD^{4+} , and CD^{4+}/CD^{8+} ratio of two groups were significantly lower than before treatment ($t=3.21, 4.61, 5.68, 4.36, 5.35, 7.12, P<0.05$), while the NK level of two groups significantly higher than before treatment ($t=4.31, 5.61, P<0.05$). There was not statistically difference in total effective rate of two groups ($\chi^2=0.92, P>0.05$). An average survived time of TP group was 49.11 months, and the DF group was 43.11 months. A 5-year survival rate of TP group was 61.33%, and the DF group was 58.21%. The difference between two groups was not significant ($\chi^2=0.91, P>0.05$). The incidence of bone marrow suppression degrees of the TP group was significantly higher than that of the DF group ($\chi^2=4.78, 5.43, P<0.05$). The difference in gastrointestinal reaction of two groups had not reached statistical significance ($\chi^2=0.24, 0.48, P>0.05$). **Conclusion** TP chemotherapy is superior to the DF chemotherapy in the incidence of bone marrow suppression for advanced cervical cancer patients in concurrent chemoradiotherapy.

[Key words] cervix cancer; concurrent chemoradiotherapy; chemotherapy; survival rate

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一。手术和放射治疗是主要治疗手段。但中晚期宫颈癌单纯放

疗效果差。近年来一些大规模随机对照研究结果显示,同步放化疗已成为中晚期宫颈癌治疗的一种新的标准模式,但最佳的化疗方案及给药周期未确定。为此,本次研究对宫颈癌患者同步放化疗紫杉醇+奈达铂方案与奈达铂+氟尿嘧啶方案的疗效进

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2017.04.006

作者单位:323000 浙江丽水,丽水市人民医院肿瘤放疗科

行对比研究。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选自2008年1月至2009年6月丽水市人民医院共收治62例中晚期宫颈癌患者,纳入标准:①经病理诊断为宫颈癌;②临床分期为Ⅱb~Ⅲb期,未进行过放化疗;③卡氏评分 $I > 70$ 分,心、肝、肾功能无异常;④无远处转移;⑤年龄 < 70 岁。

排除中途退出本次研究的患者。年龄35~70岁,中位年龄51.71岁。按照放化疗方案分为两组:紫杉醇+奈达铂组(TP组)与奈达铂+氟尿嘧啶方案组(DF组),各31例。两组患者中位年龄、国际妇产科联合会(international federation of gynecology and obstetrics, FIGO)临床分期、病理类型及临床分型见表1,两组基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表1 两组患者基线资料比较

组别	中位年龄/岁	FIGO 临床分期 / 例				病理类型 / 例		临床分型 / 例			
		Ⅱb	Ⅲa	Ⅲb	Ⅳa	鳞癌	腺癌	结节型	糜烂型	菜花型	溃疡型
TP组	51.61	6	12	10	3	29	2	9	6	9	7
DF组	51.81	5	13	11	2	30	1	8	7	8	8

1.2 方法 所有宫颈癌患者采用三维适形放疗加 ^{192}Ir 高剂量率腔内照射。三维适形放疗采用热塑膜固定体位,CT扫描从第2~3腰椎水平到坐骨结节下2~4 cm。依据病理及MRI影像资料勾画靶区,大体肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)勾画增强CT所提示肿块及盆腔淋巴引流区,临床靶区(clinical target volume, CTV)范围包括全子宫、宫旁组织、阴道上1/3及盆腔淋巴结引流区,阴道下1/3受侵时淋巴引流区域包括腹股沟淋巴结。考虑摆位误差及膀胱、直肠充盈程度后确定计划靶体积(planning target volume, PTV)。照射5次/周,2 Gy/次,全盆腔剂量26~40 Gy,然后中间挡铅,4次/周,2 Gy/次,宫旁剂量20~25 Gy,同时腔内治疗,1次/周,6 Gy/次,A点剂量为30~36 Gy。若局部病变较大,局部先给消除量1次,8 Gy/次。如病变处于较晚期,则全盆腔外照射适当增加而腔内照射剂量相应减量。TP方案组:在盆腔外照射开始采用紫杉醇注射液 135 mg/m^2 ,第1天静滴,奈达铂注射液 25 mg/m^2 ,第1~3天静滴,每4周重复,共3周期。在使用紫杉醇注射液静脉滴注前12 h及6 h均服用地塞米松片20 mg,紫杉醇注射液静脉滴注前30 min给予雷尼替丁50 mg及苯海拉明50 mg肌注。DF方案组:在放疗开始给予奈达铂 25 mg/m^2 ,第1~3天静滴;

氟尿嘧啶 4.0 g/m^2 静注96 h,每4周重复,共3周期。

1.3 观察指标 分别于治疗前、治疗后1个月采集两组患者空腹静脉血3 ml,使用流式细胞术检测T淋巴细胞亚群(CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{8+})及自然杀伤(natural killer, NK)细胞水平。同时观察两组患者的不良反应。

1.4 疗效评定 根据实体瘤疗效评价标准对疗效进行评价:①完全缓解:所有可见病变完全消失并至少维持4周以上;②部分缓解:肿瘤病灶的最大径及其最大垂直径的乘积减少50%以上,维持4周以上;③稳定:肿瘤病灶两径乘积缩小 $< 25\%$,或增大 $< 25\%$,无新病灶出现;④进展:肿瘤病灶两径乘积增大 $> 25\%$,或出现新病灶。计算5年生存率。

总有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数 $\times 100\%$

疾病控制率=(完全缓解+部分缓解+稳定)/总例数 $\times 100\%$

1.5 统计学方法 采用SPSS 17.0统计软件。正态分布计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,非正态分布资料采用中位数表示,组间比较采用 t 检验;生存率采用Kaplan-Meier统计,用Log Rank检验,计数资料用 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组免疫功能指标比较见表2

表2 两组患者治疗前后免疫功能指标检测/%

组别		CD^{3+}	CD^{4+}	$\text{CD}^{4+}/\text{CD}^{8+}$	NK
TP组	治疗前	67.89 ± 1.24	37.59 ± 2.43	1.41 ± 0.06	16.76 ± 1.24
	治疗后1个月	$57.32 \pm 1.19^*$	$24.39 \pm 2.24^*$	$0.89 \pm 0.04^*$	$28.42 \pm 1.31^*$
DF组	治疗前	68.78 ± 1.09	37.60 ± 2.34	1.49 ± 0.06	16.82 ± 1.09
	治疗后1个月	$56.43 \pm 1.27^*$	$24.25 \pm 2.15^*$	$0.76 \pm 1.24^*$	$27.43 \pm 1.34^*$

注: * :与本组治疗前比较, $P < 0.05$ 。

由表1可见,两组患者治疗前 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、NK细胞水平及 CD^{4+}/CD^{8+} 比值比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.45、0.65、0.79、0.28, P 均 >0.05);治疗1个月后两组间上述指标水平比较,差异亦无明显统计学意义(t 分别=0.39、0.71、0.89、0.75, P 均 >0.05)。治

疗后1个月两组患者 CD^{3+} 、 CD^{4+} 水平及 CD^{4+}/CD^{8+} 比值较治疗前均明显降低(t 分别=3.21、4.61、5.68、4.36、5.35、7.12, P 均 <0.05),而两组NK细胞水平较治疗前明显升高(t 分别=4.31、5.61, P 均 <0.05)。

2.2 两组患者近期疗效比较见表3

表3 两组近期疗效比较/例(%)

组别	<i>n</i>	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效
TP组	31	23(74.19)	5(16.13)	3(9.68)	0	28(90.32)
DF组	31	22(70.97)	5(16.13)	2(6.45)	1(3.23)	27(87.10)

由表3可见,TP组总有效率与DF组比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.92$, $P>0.05$)。

2.3 两组患者生存曲线图见图1

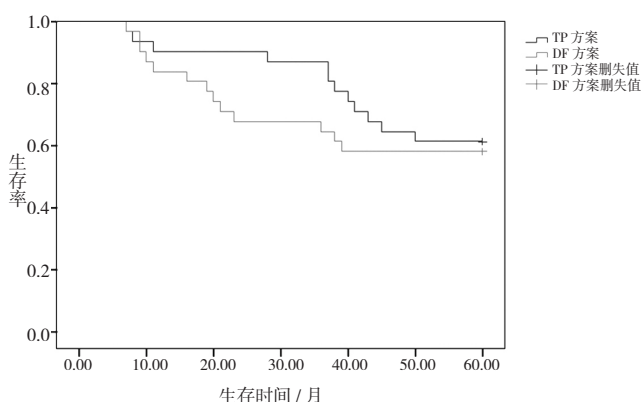


图1 接受TP方案与DF方案同步放化疗患者的生存曲线

由图1可见,TP组平均生存时间49.11月,DF组平均生存时间43.11月。TP组5年生存率61.33%,DF组5年生存率58.21%。两组5年生存率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.91$, $P>0.05$)。

2.4 两组患者主要不良反应见表4

表4 两组患者主要不良反应比较/例(%)

组别	<i>n</i>	骨髓抑制		消化道反应	
		I度	II度	I度	II度
TP组	31	18(58.21)*	13(41.19)*	9(29.01)	8(25.28)
DF组	31	8(25.28)	4(12.19)	8(25.28)	7(22.16)

注: *:与DF组比较, $P<0.05$ 。

由表4可见,TP组骨髓抑制I度、II度发生率均高于DF组,差异均有统计学意义(χ^2 分别=4.78、5.43, P 均 <0.05)。两组患者消化道反应比较,差异无统计学意义(χ^2 分别=0.24、0.48, P 均 >0.05)。

3 讨论

宫颈癌是最常见的女性生殖道恶性肿瘤,它严重危害着妇女健康。在我国已婚妇女宫颈癌发病率

及死亡率居女性恶性肿瘤第一位^[1]。早期的宫颈癌患者通过标准的手术或放疗,5年生存率尚为理想。30%~40%中晚期宫颈癌患者采用单纯放疗治疗后治疗失败。治疗失败的主要原因是肿瘤局部未控和复发,其次是淋巴结转移和远处转移^[2]。中晚期宫颈癌由于局部浸润范围的扩大、有较多乏氧细胞,二度组淋巴结及血行转移,单纯放疗不能消灭照射野以外的微小、亚临床转移病灶。实体肿瘤中乏氧细胞的比例在10%~50%,瘤体越大,乏氧细胞的比例越高,增加局部放疗剂量势必加重患者的不良反应^[3]。随着医疗技术不断发展,同步放化疗被美国癌症研究所推荐为宫颈癌的标准治疗方法,它可以使宫颈癌复发危险下降40%~60%,死亡危险度下降30%~50%,能明显延长Ib~IVb期宫颈癌的生存期^[4]。化疗在宫颈癌治疗中的地位备受重视,放化疗的理论基础也在逐渐形成。大量实验及临床实践证实:①肿瘤同步放化疗可产生协同作用。化疗可改善肿瘤组织的乏氧状态,使肿瘤细胞同步化于放疗敏感期,抑制肿瘤细胞亚致死损伤的修复。放疗增加了肿瘤细胞膜的通透性,促使化疗药物加速进入细胞内,因而提高了化疗效应。②某些化疗药物不仅有杀伤肿瘤细胞的能力,而且对放疗有增敏作用。增敏化疗可致亚致死性DNA损伤与放射引起可逆性DNA损伤有协调作用,两者均作用于细胞有丝分裂的G1期。③化疗是全身治疗,可以消灭放疗区以外的亚临床病灶,达到彻底治疗的目的。④同步放化疗,不延长放疗时间,并发症无明显增加^[5]。

选择合适的药物、给药剂量及周期是提高疗效、降低毒副反应的重要因素。美国国家癌症研究所已将顺铂为基础的同步放化疗列为局部晚期宫颈癌和早期高危宫颈癌的标准治疗。氟尿嘧啶联合顺铂、紫杉醇联合顺铂是宫颈癌同步放化疗的常用化疗方案,并有确切疗效。奈达铂是新一代铂类化疗

药物,其作用机制是与水结合形成多种离子型物质与DNA结合,并抑制DNA复制从而产生抗肿瘤作用^[6-8]。本次研究表明,紫杉醇+奈达铂方案组与奈达铂+氟尿嘧啶组的总有效率、生存时间和5年生存率无明显差异(P 均 >0.05),说明两种方案均能达到较好的治疗效果。奈达铂抗癌谱广,治疗指数高,副反应小,临床上已广泛应用于头颈癌、肺癌、食管癌、卵巢癌、宫颈癌等。本次研究显示,两组主要不良反应为骨髓抑制、消化道反应,且紫杉醇+奈达铂方案组骨髓抑制发生率高于奈达铂+氟尿嘧啶组($P<0.05$),两组消化道反应无明显差异(P 均 >0.05)。说明紫杉醇对骨髓抑制作用要强一些,另外紫杉醇和氟尿嘧啶对患者的消化道反应副作用相当,差异不大,这是因为奈达铂剂量限制性毒性为骨髓抑制,大部分是可逆的轻、中度损害,经对症处理可恢复,消化道反应轻。通过对两组患者免疫功能检测,发现两组患者治疗前 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、NK细胞水平及 CD^{4+}/CD^{8+} 比值均无差异(P 均 >0.05);治疗后1个月两组患者 CD^{3+} 、 CD^{4+} 水平及 CD^{4+}/CD^{8+} 比值均较治疗前降低($P<0.05$),NK细胞水平较治疗前明显升高($P<0.05$),治疗后上述指标水平两组间比较无差异($P>0.05$),说明紫杉醇和氟尿嘧啶均能对患者的免疫功能产生影响,而且紫杉醇和氟尿嘧啶特异性不强,从而造成NK细胞增多。

综上,以奈达铂为基础同步放化疗是安全可行

的,患者均能耐受,可提高中晚期宫颈癌患者的总有效率及生存率。研究显示宫颈癌同步放化疗TP方案有优于DF方案的趋势。本次研究病例数较少,适用于宫颈癌患者同步放化疗的最佳方案及给药周期有待进一步研究。

参考文献

- 1 任玲.奈达铂化疗联合周期放疗治疗中晚期宫颈癌临床疗效分析[J].中国医学创新,2015,12(2):50-52.
- 2 汤钊猷.现代肿瘤学[M].上海:上海医科大学出版社,2000.898.
- 3 冷祝强,方建龙,齐芳.同步放化疗治疗中晚期宫颈癌152例临床疗效观察[J].中国医药指南,2011,9(22):25-27.
- 4 Movva S,Rodriguez L,Arias-Pulido H, et al. Novel chemotherapy approaches for cervical cancer[J]. Cancer,2009,115(14):3166-3180.
- 5 殷蔚伯,余子豪.肿瘤放射治疗学[M].第4版.北京:中国协和医科大学出版社,2008.1342.
- 6 王海荣,于长华,朱卫国.奈达铂与顺铂在宫颈癌同步放化疗中的应用[J].实用妇产科杂志,2011,27(10):771.
- 7 程晓伟,杨宇星,俞小元.顺铂与奈达铂同步放化疗治疗中晚期宫颈癌的临床对比研究[J].肿瘤,2011,37(7):662.
- 8 娄鹏荣.奈达铂或顺铂同步放化疗治疗局部晚期宫颈癌的临床研究[J].肿瘤学杂志,2011,17(2):93.

(收稿日期 2016-11-02)

(本文编辑 蔡华波)

欢迎投稿

欢迎征订