

周疗在宫颈癌同步放化疗中的作用

唐 郢,王 冬[△],袁 犁

(重庆市肿瘤医院妇科 400030)

摘要:目的 评价周疗在宫颈鳞癌同步放化疗中的作用。方法 对该院 2003 年 1 月至 2007 年 10 月收治的 III b 期宫颈鳞癌 168 例分为两组,其中观察组 86 例采用紫杉醇+顺铂周疗+同步放疗,对照组 82 例采用紫杉醇+顺铂 3 周疗法+同步放疗,比较两组的 5 年生存率和不良反应。**结果** 观察组 5 年生存率为 52.3%(45/86),对照组为 42.7%(35/82),两组比较差异无统计学意义($P>0.05$);观察组有效率(CR+PR)为 94.2%(81/86),对照组为 92.7%(76/82),两组比较差异无统计学意义($P>0.05$);观察组 III 度以上骨髓抑制发生率为 9.3%(8/86),对照组为 20.7%(17/82),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);观察组 III 度以上胃肠道反应发生率为 8.1%(7/86),对照组为 19.5%(16/82),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$);观察组放疗完成时间(54.72 ± 4.76)d,对照组(61.12 ± 6.71)d,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 宫颈鳞癌同步放化疗中周疗较 3 周疗法疗效不良反应更少,疗效相当。

关键词:子宫颈肿瘤;同步放化疗;顺铂

中图分类号:R737.33

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2015)06-0801-03

The efficient of chemotherapy weekly in the chemoradiotherapy of cervical cancer

Tang Ying, Wang Dong[△], Yuan Li

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

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of chemotherapy weekly in the chemoradiotherapy of cervical cancer. **Methods** Between Jan 2003 and Oct 2007, 168 patients with stage III B squamous cell carcinoma of the uterine cervix in Chongqing Cancer Hospital were divided into two groups randomly. The observation group, total 86 patients receiving radiotherapy concomitant with weekly cisplatin and taxol; the matched group, total 82 patients, receiving radiotherapy concomitant with cisplatin plus taxol every 3 weeks. There were no statistical difference in the clinical and pathological characteristics between the two groups. We compare the 5 years survival rate and side reaction of the two groups. **Results** The 5 years survival rate of the observation group and the matched group were respectively 52.3%(45/86) and 42.7%(35/82), in which there was no significant difference ($P>0.05$). The response rate(CR+PR) were respectively 94.2%(81/86) and 92.7%(76/82) in the observation group and the matched group, in which there was no significant difference ($P>0.05$). Grade III acute gastrointestinal toxicities (nausea and vomiting) in the matched group were exactly higher than that in the observation group [19.5%(16/82) vs. 8.1%(7/86), $P<0.05$]. Moreover, Grade III myelosuppression in the matched group were exactly higher than that in the observation group [20.7%(17/82) vs. 9.3%(8/86), $P<0.05$], there were no significant difference of the incidence of the radiocystitis, radiation proctitis and radio-dermatitis between the two groups. But the Radiotherapy completion time in the matched group were exactly longer than that in the observation group [(61.12±6.71) days vs. (54.72±4.76) days, $P<0.05$]. **Conclusion** The toxicity of the observation group was lower than the matched group. Moreover the efficacy of observation group is similar to the matched group.

Key words: uterine cervical neoplasms; chemoradiotherapy; cisplatin

晚期宫颈癌的主要治疗手段为同步放化疗。美国国立综合癌症网络(NCCN)指南推荐的宫颈癌同步放化疗是以顺铂为基础的化疗,可以 3 周 1 次,也可以周疗。为了明确那种化疗方法更适合中国患者,特将我院 2003 年 1 月至 2007 年 10 月收治的 III b 期宫颈鳞癌 168 例随机分为两组进行研究,随访满 5 年,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将本院 2003 年 1 月至 2007 年 10 月收治的 FIGO 分期 III b 期宫颈鳞癌 168 例分为两组,年龄 26~73 岁,所有病例治疗前肝、肾功能正常,白细胞(WBC) $>4.0\times 10^9/L$,血小板计数(PLT) $>100\times 10^9/L$ 。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

1.2 方法

表 1 两组一般临床资料

项目	观察组($n=86$)	对照组($n=82$)
中位年龄(岁)	49.4	50.1
分期	III b	III b
病理类型	鳞癌	鳞癌
外放射治疗方法	三维适形放疗	三维适形放疗
腔内放射治疗方法	二维后装治疗	二维后装治疗
A 点剂量($\bar{x}\pm s, Gy$)	79.74±1.91	79.63±1.64
B 点剂量($\bar{x}\pm s, Gy$)	50.26±1.29	50.27±1.47

1.2.1 观察组治疗方法 外放射采用三维适形放射治疗,腔内照射采用 ^{192}Ir 高剂量率腔内后装照射,平均 A 点剂量 $(79.74 \pm 1.91)\text{Gy}$,B 点剂量 $(50.26 \pm 1.29)\text{Gy}$,化疗每周采用紫杉醇 60 mg/m^2 + 顺铂 25 mg/m^2 治疗,连续 3 周为 1 个疗程,休息 1 周后进行第 2 个疗程,共 3 个疗程。

1.2.2 对照组治疗方法 外放射采用三维适形放射治疗,腔内照射采用 ^{192}Ir 高剂量率腔内后装照射,平均 A 点剂量 $(79.63 \pm 1.64)\text{Gy}$,B 点剂量 $(50.27 \pm 1.47)\text{Gy}$,化疗 3 周采用紫杉醇 150 mg/m^2 + 顺铂 60 mg/m^2 治疗,休息 1 周后进行第 2 个疗程,共 3 个疗程。

1.2.3 疗效评定 由 2 名副高级职称以上医生于治疗前分期,治疗结束后临床及盆腔磁共振影像评价。

1.3 统计学处理 采用 SPSS14 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两种方法的疗效评估 观察组及对照组均于治疗结束后 1 个月妇科检查及 MRI 检查临床再评价,并随访满 5 年,其疗效评估为:观察组 5 年生存率为 52.3% ($45/86$),对照组为 42.7% ($35/82$),两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组有效率 (CR + PR) 为 94.2% ($81/86$),对照组为 92.7% ($76/82$),两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 两种治疗方法的不良反应 两组病例中,主要不良反应为骨髓抑制及胃肠道反应。观察组 III 度以上骨髓抑制发生率为 9.3% ($8/86$),对照组为 20.7% ($17/82$),两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$);观察组 III 度以上胃肠道反应发生率为 8.1% ($7/86$),对照组为 19.5% ($16/82$),两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。由于对照组不良反应严重,故放射治疗完成时间延长较多,观察组放疗完成时间为 $(54.72 \pm 4.76)\text{d}$,对照组为 $(61.12 \pm 6.71)\text{d}$,两组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$);而两组病例在放射性膀胱炎、直肠炎、放射性皮炎几方面比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

3.1 同步放化疗在治疗晚期宫颈癌的地位 晚期宫颈癌的治疗是以放射治疗为主的综合治疗,20 世纪末的 5 个多中心随机临床研究表明顺铂为基础的化疗在晚期宫颈癌治疗中有重要作用,可以提高 30% 左右的疗效,NCCN 也推荐以顺铂为基础的同步放化疗作为宫颈癌的标准治疗方式,NCCN 推荐使用顺铂剂量为每周 70 mg/m^2 ,周疗为不低于 25 mg/m^2 ,NCCN 指南认为两种治疗方法的疗效基本相当。Hu 等^[1] 回顾性分析结果表明,在宫颈癌同步放化疗治疗中,以顺铂为基础的周疗与 3 周疗的疗效相当,但血液毒性反应更小。传统的治疗方法以顺铂为基础 3 周疗法多见,但近年也有较多周疗的方案出现。如 McCormack 等^[2] 研究表明,在局部晚期宫颈癌中同步放化疗可以使用 TC 方案周疗,由于他们使用的剂量较大,且 CBP 也有明显的骨髓抑制不良反应,故骨髓抑制多见^[3]。Petrelli 等^[4] 研究表明,对于宫颈癌 I B ~ IV A 期的患者,在同步放化疗治疗过程中,以铂类为基础的联合化疗优于单用顺铂化疗的患者,能提高患者总生存期 (OS) 35% 及无疾病进展 (PFS) 30% 。根据本院治疗的临床实际情况及经验,将 3 周疗法的剂量调低为紫杉醇 150 mg/m^2 + DDP 60 mg/m^2 ,观察组化疗采用紫杉醇 60 mg/m^2 + 顺铂 25 mg/m^2 ,以避免严重的化

疗不良反应导致放疗不能正常进行。从结果可以看出两个组的不良反应均相对文献报道低。

3.2 疗效评价 从作者对两组病例比较可以看出两组病例的有效率均达到 90% 以上,疗效确切,短期疗效上两组病例无明显差异,但两组病例 5 年生存率差异较大,观察组 5 年生存率为 52.3% ($45/86$),对照组为 42.7% ($35/82$),考虑主要原因为对照组的不良反应较大,导致放疗时间延长,影响放疗疗效。而文献报道也认为宫颈癌的疗效与放射治疗时间有关,治疗时间越长,疗效越差^[5-6]。而且化疗药物中,紫杉醇为细胞周期特异性药物,主要作用于 G_2 期及 M 期,紫杉醇能延长对放疗敏感的 G_2/M 期,以此来增加疗效。Saito 等^[7] 研究表明,通过增加紫杉醇的使用频率来增加抗肿瘤药物与肿瘤细胞的接触时间,说明周疗更有利于其疗效。遗憾的是本研究两组数据差异无统计学意义 ($P > 0.05$),考虑可能是样本较少原因。NCCN 指南中虽然认为 DDP 的周疗及 3 周疗法均是有效的方案,两种治疗方案均能达到相当的疗效。Kato 等^[8] 的研究分析了 120 例患者参与长达 3 年的宫颈癌亚洲多中心随访研究的结果表明,宫颈癌同步放化疗过程中,顺铂周疗安全性高,不良反应低,远期的直肠不良反应率 7.9% ,无膀胱反应。对于中国患者,本研究发现 3 周疗法由于不良反应大,能坚持正常化疗、不延误放疗者较少,所以对待宫颈癌的同步放化疗,为不延误放射治疗,考虑应以周疗为宜。

3.3 不良反应评估 两组病例的主要不良反应为骨髓抑制及胃肠道反应,其中观察组的 III 度以上的骨髓抑制发生率为 9.3% ($8/86$),对照组为 20.7% ($17/82$),考虑由于对照组为大剂量化疗,而且化疗结束后立即放疗,没有足够的间歇期,对于骨髓抑制严重,而观察组虽然累积的 DDP 剂量较大,但观察组由于每次化疗剂量较小,而顺铂的半衰期只有 3 d 左右,患者体内顺铂积累量小,特别是没有高剂量的累积,故观察组的骨髓抑制不良反应明显低于对照组 ($P < 0.05$)。Jakubowicz 等^[9] 研究了 2001~2007 年,在克拉科夫肿瘤治疗中心用 DDP 40 mg/m^2 周疗进行同步放化疗治疗的 120 例局部晚期的宫颈癌患者。5 年内疾病未复发的占 65.0% ,其中不良反应粒细胞减少的占 7.5% ,贫血的占 5.0% ,恶心呕吐的占 3.3% ,腹泻的占 5.0% ,泌尿系感染占 0.8% 。Mabuchi 等^[10] 的研究表明,周疗的不良反应明显小于 3 周疗法,患者更易于接受。Lee 等^[11] 研究同样表明宫颈癌术后补充同步放化疗中,周疗与 3 周疗的疗效相当,不良反应更小。胃肠道反应方面,由于观察组是小剂量顺铂,而对照组采用大剂量顺铂,患者的胃肠道反应与顺铂的剂量呈正相关,顺铂剂量越大,反应越重,所以观察组的胃肠道不良反应明显低于对照组 ($P < 0.05$)。两组病例由于受到的放射剂量基本一致,故放射相关不良反应如放射性膀胱炎、直肠炎、皮炎等基本相同。

由于对照组的不良反应明显高于观察组,故其放疗的正常进行受到影响,大部分患者均因为骨髓抑制或严重的胃肠道反应导致放疗时间延长,观察组放疗完成时间为 $(54.72 \pm 4.76)\text{d}$,对照组为 $(61.12 \pm 6.71)\text{d}$,观察组显著低于对照组 ($P < 0.05$)。由于对照组的放疗时间延长,可能影响疗效,尚需进一步观察。

本研究的结果与 Li 等^[12] 的研究结果基本一致,但与白萍等^[13] 的结果不符合,她们的研究表明 5-氟尿嘧啶 + 顺铂的 3 周疗法不影响放射治疗进行,可能与两个研究中采用的药物不

同、DDP 给药方式不同有关。

综上所述,本研究认为宫颈鳞癌同步放化疗中周疗较 3 周疗法不良反应更少,疗效相当,但为进一步明确两组病例间的区别,尚需进一步扩大样本研究。

参考文献:

[1] Hu Y, Cai ZQ, Su XY. Concurrent weekly cisplatin versus triweekly cisplatin with radiotherapy in the treatment of cervical cancer: a meta-analysis result [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(9): 4301-4304.

[2] McCormack M, Kadalayil L, Hackshaw A, et al. A phase II study of weekly neoadjuvant chemotherapy followed by radical chemoradiation for locally advanced cervical cancer [J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(12): 2464-2469.

[3] Singh RB, Chander S, Mohanti BK, et al. Neoadjuvant chemotherapy with weekly paclitaxel and carboplatin followed by chemoradiation in locally advanced cervical carcinoma: a pilot study [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 129(1): 124-128.

[4] 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.

[5] 李彩萍, 李英, 穆永利, 等. 宫颈癌放射治疗时间对疗效的影响 [J]. *中国医学创新*, 2011, 8(12): 116-117.

[6] 何传泰. 宫颈癌放射治疗的几个问题 [J]. *肿瘤研究与临床*, 2002, 14(4): 221-224.

[7] Saito Y, Ikeda M, Takahashi T, et al. A case of advanced gastric cancer effectively treated with weekly paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*,

2013, 40(10): 1389-1392.

[8] Kato S, Ohno T, Thepamongkhon K, et al. Long-term follow-up results of a multi-institutional phase 2 study of concurrent chemoradiation therapy for locally advanced cervical cancer in east and southeast Asia [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 87(1): 100-105.

[9] 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.

[10] Mabuchi S, Takahashi R, Isohashi F, et al. A phase I study of concurrent weekly carboplatin and paclitaxel combined with intensity-modulated pelvic radiotherapy as an adjuvant treatment for early-stage cervical cancer patients with positive pelvic lymph nodes [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23(7): 1279-1286.

[11] Lee HN, Lee KH, Lee DW, et al. Weekly cisplatin therapy compared with triweekly combination chemotherapy as concurrent adjuvant chemoradiation therapy after radical hysterectomy for cervical cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(1): 128-136.

[12] Li XF, Li YH, Gao YN, et al. Comparison of two different chemotherapy regimens for concurrent chemoradiotherapy in stage Ib2 to IVa squamous cell carcinoma of the uterine cervix [J]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2013, 48(10): 763-767.

[13] 白萍, 张蓉, 李晓光, 等. 宫颈癌同步放化疗的疗效与副反应 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2007, 29(6): 467-468.

(收稿日期: 2014-08-28 修回日期: 2014-11-10)

(上接第 800 页)

[8] Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(10): 2937-2944.

[9] Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(1): 20-29.

[10] Stevens LA, Li S, Kurella Tamura M, et al. Comparison of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) and modification of diet in renal disease (MDRD) study equations: risk factors for and complications of CKD and mortality in the kidney early evaluation program (KEEP) [J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 57(3 Suppl 2): S9-16.

[11] Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate [J]. *JAMA*, 2012, 307(18): 1941-1951.

[12] Levey AS, Greene T, Kusek J, et al. A simplified equation

to predict glomerular filtration rate from serum creatinine [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2000, 11: A0828.

[13] 马迎春, 左力, 王梅, 等. 肾小球滤过率评估方程在慢性肾脏病不同分期中的适用性 [J]. *中华内科杂志*, 2005, 44(4): 285-289.

[14] Matsushita K, Tonelli M, Lloyd A, et al. Clinical risk implications of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation compared with the modification of diet in renal disease (MDRD) study equation for estimated GFR [J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 60(2): 241-249.

[15] Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, et al. Cystatin C as a marker of GFR: History, indications, and future research [J]. *Clin Biochem*, 2005, 38: 1-8.

[16] Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Improved GFR estimation by combined creatinine and cystatin C measurements [J]. *Kidney Int*, 2007, 72(12): 1535-1542.

(收稿日期: 2014-11-08 修回日期: 2014-12-10)