

多西他赛与顺铂联合行不同化疗途径对宫颈癌的 实效性对照探究

娄鹏荣¹, 陶庆松¹, 郭建新¹, 崔李宁², 程晓春³, 俞秋波⁴

1. 宁波市第一医院肿瘤放疗科, 浙江 宁波 315010; 2. 宁波市第一医院妇科;
3. 鄞州人民医院肿瘤放疗科, 浙江 宁波 315040; 4. 鄞州人民医院肿瘤妇科;

摘要:目的 观察并探讨多西他赛(Docetaxel, DCT)与顺铂(Cisplatin, CDDP)联合行不同化疗途径对宫颈癌(cervical cancer, CC)的有效性和安全性。方法 宁波市第一医院于2010年5月—2014年7月期间对确诊为CC的90例患者实施化疗,其中45例接受DCT联合CDDP静脉化疗,为对照组,另外45例采用DCT联合CDDP动脉灌注化疗(arterial infusion chemotherapy, AIC),作为观察组。评价2组患者的近期疗效,并随访化疗后宫旁缓解、化疗后手术、中心复发以及不良反应发生情况。结果 观察组有效率为91.1%(41/45),对照组为80.0%(36/45),观察组有效率明显高于对照组($P < 0.05$);观察组化疗后宫旁缓解率、化疗后手术率、中心复发率分别为82.2%(37/45)、75.6%(34/45)和4.4%(2/45),对照组为66.7%(30/45)、73.3%(33/45)和4.4%(2/45),观察组化疗后宫旁缓解率明显高于对照组,而2组一年内化疗后手术率及中心复发率相比,差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组骨髓抑制、胃肠道反应、神经毒性发生率明显低于对照组($P < 0.05$)。结论 DCT联合CDDP的动脉灌注化疗治疗CC具有良好的近期疗效,且不良反应发生率均更低,是CC较为安全有效的疗法。

关键词:顺铂;多西他赛;动脉灌注化疗;宫颈癌

中图分类号: R737.33 R730.53 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2016)06-0979-03

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2016.06.031

Effectiveness of docetaxel combined with cisplatin by different approach on cervical carcinoma LOU Peng-rong, TAO Qing-song, GUO Jian-xin, et al. Department of Tumor Radiotherapy and Chemotherapy, the First Hospital of Ningbo, Ningbo, Zhejiang 315040, China

Abstract: Objective To observe the effect of effectiveness and safety of docetaxel (DCT) combined with cisplatin (CDDP) by different approach in the treatment of cervical carcinoma (CC). Methods Total 90 patients with CC in our hospital between May, 2010 and July, 2014 were selected, 45 patients received DCT combined with CDDP chemotherapy were as the control group, while 45 cases received DCT combined with CDDP arterial infusion chemotherapy (AIC) were as the observation group. The effect was evaluated after the treatment, and the remission of parametrial invasion, salvage surgery after chemotherapy, postoperative recurrence as well as adverse reactions were followed up. Results The efficacy in the observation group was 91.1% (41/45), while in the control group was 80.0% (36/45), the difference was significant ($P < 0.05$); the remission rate after the chemotherapy, postoperative chemotherapy rate, postoperative recurrence in the observation group were 82.2% (37/45), 75.6% (34/45) and 4.4% (2/45), while in the control group was 66.7% (30/45), 73.3% (33/45) and 4.4% (2/45), the remission rate after the chemotherapy in the observation group was significantly higher as compared with the control group, while the difference in the postoperative chemotherapy rate, postoperative recurrence was not statistically significant ($P > 0.05$); the incidence of bone marrow suppression, gastrointestinal reactions, neurotoxicity was significantly lower in the observation group than that in the control group ($P < 0.05$). Conclusion DCT combined with CDDP chemotherapy in the treatment of CC has a good short-term efficacy, and the incidence rate of adverse reactions is lower, it is a safe and effective treatment for CC.

Keywords: Cisplatin; Docetaxel; Uterine arterial infusion chemotherapy; Cervical cancer

宫颈癌(cervical cancer, CC)是女性恶性肿瘤中常见的一种,发病率仅次于乳腺癌,因此对于CC治疗的研究一直是临床上重要的课题。传统认为CC对化疗的敏感性较差,因此其治疗首选放疗和手术,尽管治疗设备与技术不断进步,但在过去20年,其5年总生存率维持在50%左右,并无根本提升,约35%的患者于治疗后复发。近年来随着化疗药物的不断更新,化疗对CC的控制作用得到了认可,研究显示在术前或放疗前给予2~3个疗程的化疗,有利于改善宫旁情况、降低临床分期^[1]。CC新辅助化疗的方案和途径目

前尚无统一标准,当用的化疗方案主要是以铂类为基础的联合方案,途径包括静脉化疗和动脉灌注化疗(arterial infusion chemotherapy, AIC),两种途径各有其优缺点。选择AIC可以使化疗药物直接进入靶器官,提高肿块局部药物浓度,减轻化疗药物的毒副作用^[2-3]。医院在2010年5月—2014年7月期间对确诊为CC的45例患者多西他赛(Docetaxel, DCT)与顺铂(Cisplatin, CDDP)联合行AIC治疗方案,效果满意,汇报如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2010年5月—2014年7月期间

在医院接受治疗的CC患者90例,所有患者均经过术后病理确认,符合CC诊断标准^[4]。纳入标准:①术前肿瘤标志物检查及病理活检确诊CC,并CT、B超等影像学检查确认;②年龄25~75岁,血常规、尿常规相关检查正常;③患者身体状态对化疗耐受,KPS评分 ≥ 70 分;④病历资料完全,且随访无脱落,知情受试。排除标准:①排除已行手术治疗的患者;②排除远处转移和严重贫血的患者;③排除合并严重心、肺、肝及肾功能障碍患者。按照随机数字法将患者分为观察组和对照组各45例。观察组:年龄29~70岁,平均(52.5 \pm 12.2)岁,鳞癌36例,腺癌7例,腺鳞癌2例,II A期13例,II B期32例。对照组:年龄29~68岁,平均(53.2 \pm 11.7)岁,鳞癌34例,腺癌10例,腺鳞癌1例,II A期15例,II B期30例。2组一般资料的差异不具有统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法 2组均采用多西他赛注射液(泰素帝,Aventis Pharma S. A.,国药准字H20140086)与顺铂(齐鲁制药有限公司,国药准字H37021357)联合化疗,化疗1~2个疗程。对照组:化疗前注射地塞米松磷酸钠注射液预防过敏反应,化疗前后为了减轻顺铂毒副作用给予充分水化,密切监测患者的毒副作用,发现异常及时对症处理。观察组:在数字剪影技术下,向两侧髂内动脉或子宫动脉注入造影剂,根据造影结果,选择肿瘤的主要供血血管,注入化疗药物。

1.3 观察指标 评价2组患者近期疗效,并随访化疗后宫旁缓解、1年内化疗后手术率(指1年内化疗后手术的患者比例)、中心复发以及不良反应发生情况。

1.4 疗效标准 按照UICC指定的实体瘤客观疗效判定标准^[5],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。CR:可见病灶完全消失,且持续时间 ≥ 1 个月;PR:病灶最大直径及最大垂直乘积至少减少45%,其他病灶无增大,且持续时间 ≥ 1 个月;SD:肿瘤病灶体积无明显变化;PD:病灶恶化。有效率=(CR+PR)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件进行统计学分析,计数资料以百分比表示,行 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者近期疗效比较 观察组有效率为91.1%(41/45),对照组为80.0%(36/45),观察组有效率明显高于对照组($\chi^2=3.458, P<0.05$),见表1。

表1 2组宫颈癌患者近期疗效比较(例)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	缓解率(%)
观察组	45	14	27	3	1	91.1
对照组	45	10	26	6	3	80.0

2.2 2组化疗后宫旁缓解率、1年内化疗后手术率和

中心复发率比较 观察组化疗后宫旁缓解率明显高于对照组,而2组1年内化疗后手术率及中心复发率相比,差异不具有统计学意义($P>0.05$),见表2。

表2 2组宫颈癌患者化疗后宫旁缓解、1年内化疗后手术和中心复发情况比较[例(%)]

组别	例数	化疗后宫旁缓解	化疗后手术	中心复发
观察组	45	37(82.2)	34(75.6)	2(4.4)
对照组	45	30(66.7)	33(73.3)	2(4.4)
χ^2 值		3.843	0.058	0.000
P值		<0.05	>0.05	>0.05

2.3 2组患者不良反应发生率比较 观察组骨髓抑制、胃肠道反应、神经毒性发生率明显低于对照组($P<0.05$),见表3。

表3 2组宫颈癌患者不良反应的发生情况比较[例(%)]

组别	例数	骨髓抑制	胃肠道反应	肝脏毒性	神经毒性
观察组	45	18(40.0)	16(35.6)	0(0.0)	2(4.4)
对照组	45	32(71.1)	35(77.7)	2(4.4)	12(26.7)
χ^2 值		6.848	9.367	1.143	4.685
P值		<0.05	<0.05	>0.05	<0.05

3 讨论

手术切除是治疗CC最有效的一种治疗方法,但往往因为患者发现较晚,由于病灶较大对周围组织和淋巴浸润,导致失去了手术治疗的机会。目前治疗CC的方法主要有手术治疗、放疗和化疗,多数学者强调联合治疗,认为联合治疗能提高患者的生存率^[6-7]。近年来随着化疗药物的不断更新,化疗对CC的控制作用得到了认可,研究显示在术前或放疗前先给予2~3个疗程的化疗,有利于改善宫旁情况、降低临床分期。

医院对45例确诊为CC的患者给予DCT联合CDDP的动脉灌注化疗,而另外45例则接受DCT联合CDDP静脉化疗。CDDP为烷化剂,主要作用靶点为DNA,作用于DNA链间及链内交联,形成CDDP-DNA复合物,干扰DNA复制,或与核蛋白及胞浆蛋白结合,属细胞周期非特异性药物,是多种实体瘤的一线用药,在CC化疗中应用广泛^[8-10]。CC新辅助化疗的方案和途径目前尚无统一标准,当用的化疗方案主要是以铂类为基础的联合方案,途径包括静脉化疗和AIC,两种途径各有其优缺点。由于CC局部病变进展比较快,主要依靠子宫动脉供血,因此选择AIC可以使化疗药物直接进入肿瘤局部,提高肿块局部药物浓度,而药物的抗肿瘤作用与浓度正相关^[11-12],药代动力学表明抗癌药物在体内的代谢过程直接与肿瘤区域的药物浓度及治疗效果正相关,有研究表明经动脉灌注化疗,药物直接进入肿瘤组织,组织中药物浓度是外周血中浓度的4~20倍^[13],因而对肿瘤细胞的杀伤效果更加显著。本研究发现,DCT联合CDDP动脉灌注化疗的患者,近期有效率明显高于静脉途径的患者。本研究结论与上述理论一致,符合研究预期,但 (下转第1016页)

参考文献

[1] Sheehan PM, Nankervis A, Araujo Júnior E, et al. Maternal Thyroid Disease and Preterm Birth: Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(11): 4325-4331.

[2] 王蕴慧, 张培, 赵会丹, 等. 甲状腺功能异常与妊娠结局的关系 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(12): 1058-1062.

[3] 许诗璐, 范建霞, 杨帅, 等. 不同促甲状腺激素和游离甲状腺素检测试剂对妊娠期甲状腺功能检测结果的影响 [J]. *中华围产医学杂志*, 2015, 18(2): 81-86.

[4] 薛飞, 董红军, 张劫楠, 等. 宁波市居民碘营养状况调查 [J]. *浙江预防医学*, 2013, 25(9): 21-24.

[5] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 64-96.

[6] 中华医学会内分泌学分会, 中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南 [J]. *中华围产医学杂志*, 2012, 15(7): 385-403.

[7] 郭秋琼, 周晓莉, 何冬梅. 妊娠期甲状腺功能减退症的筛查及干预对妊娠结局的影响 [J]. *海南医学*, 2014, 25(12): 1744-1746.

[8] 戴维, 江咏梅. 妊娠期甲状腺功能筛查指标的参考值建立及方法学研究现状 [J]. *中华检验医学杂志*, 2013, 36(1): 10-13.

[9] 苏青. 美国甲状腺协会/美国临床内分泌医师协会甲亢诊疗指南介绍 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(2): 增录 2a-1-2a-6.

[10] 赵建刚, 白洲霞, 杨建英, 等. 甘南藏区人群血清甲状腺激素水平分析 [J]. *中国初级卫生保健*, 2013, 27(5): 29-31.

[11] 王燕玲, 窦瑜贵, 朱小南, 等. 甘肃省武威市城市与农村不同人群碘营养及甲状腺功能对比研究 [J]. *中华流行病学杂志*, 2015, 36(10): 1095-1098.

[12] 宋新, 刘向棉, 文江平, 等. 北京和上海地区部分健康人群血清甲状腺激素参考区间的初步调查 [J]. *中华检验医学杂志*, 2012, 35(2): 156-159.

[13] 张清松, 张丽红, 陈敏, 等. 育龄妇女孕前 TSH 高危风险值探讨 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2015, 31(5): 434-437.

[14] 查金顺, 明德松, 黄春玲, 等. 碘适宜地区健康女性妊娠期甲状腺激素水平参考范围 [J]. *中华围产医学杂志*, 2014, 17(3): 204-206.

[15] 杨小猛, 赵丹, 陈书恩, 等. 正常孕妇妊娠各期甲状腺激素参考范围的建立及其临床意义 [J]. *分子诊断与治疗杂志*, 2014, 6(1): 33-36.

(本文编辑: 谢飞凤)

收稿日期: 2016-01-21

(上接第 980 页)

是关于动脉灌注化疗与静脉方案治疗的远期疗效仍然需要进一步观察比较。

宫颈耐受性较差, 放化疗引起的骨髓抑制、胃肠道反应和皮肤反应等不良反应严重影响患者的生存质量以及治疗进度^[14-15]。动脉灌注化疗的药物在进入局部肿瘤后再回流入静脉系统, 与静脉途径相比, 其不经过肝肾器官, 对外周血液的代谢减少, 因此化疗毒副作用较小, 本研究发现, DCT 联合 CDDP 的动脉灌注化疗的患者在骨髓抑制、胃肠道反应、神经毒性发生率方面要明显低于对照组, 因此, 总体上 CC 患者对动脉灌注化疗方案的耐受性更高。

综上所述, DCT 联合 CDDP 的动脉灌注化疗治疗 CC 具有良好的近期疗效, 且不良反应发生率均更低, 是 CC 较为安全有效的疗法。

参考文献

[1] Gomi H, Shinozaki M, Okada Y, et al. Concurrent Radiotherapy and Intra-arterial Infusion Chemotherapy for Locally Advanced Cervical Cancer [J]. *Journal of St. Marianna University*, 2014, 5(1): 1-11.

[2] Waseda T, Tomizawa H, Fujii R, et al. Evaluation of the transcatheter arterial infusion of CDDP as neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer by MRI and its prognosis [J]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 2011, 38(S1): 176.

[3] 杨学刚, 周石, 吴戈, 等. 介入动脉灌注化疗联合放疗治疗局部晚期宫颈癌的临床疗效研究 [J]. *中华放射学杂志*, 2013, 47(9): 840-842.

[4] Mitsudo K, Koizumi T, Iida M, et al. Thermochemoradiation therapy using superselective intra-arterial infusion via superficial temporal and occipital arteries for oral cancer with N3 cervical lymph node metastases [J]. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*,

2012, 83(5): e639-e645.

[5] 朱月华, 陈惠萍, 曹卉, 等. 术前动脉灌注联合栓塞新辅助化疗治疗宫颈癌临床研究 [J]. *徐州医学院学报*, 2013, 33(12): 884-886.

[6] 邵泽锋, 何仕诚, 邓钢, 等. TACE 联合 PEI 治疗乏血供肝癌的临床研究 [J]. *中华全科医学*, 2012, 10(7): 1006-1008.

[7] 沈佳惠, 李胜泽. 预测宫颈癌新辅助化疗敏感性的研究进展 [J]. *中华全科医学*, 2014, 12(12): 1995-1997.

[8] Morishita M, Sumi T, Nakano Y, et al. Expression of mitotic-arrest deficiency 2 predicts the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for locally advanced uterine cervical cancer [J]. *Experimental and therapeutic medicine*, 2012, 3(2): 341-346.

[9] Kawaguchi R, Nakamura H, Morioka S, et al. Comparison of Neoadjuvant Intraarterial Chemotherapy Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Patients With Stage IIIB Uterine Cervical Cancer [J]. *World Journal of Oncology*, 2014, 4(6): 221-229.

[10] 柯要军, 王强, 张杰, 等. 动脉化疗栓塞与动脉灌注化疗对进展期宫颈癌的疗效观察 [J]. *实用癌症杂志*, 2015, 30(5): 685-687.

[11] Tsubamoto H, Yamamoto S, Kanazawa R, et al. Prognostic Factors for Locally Advanced Cervical Cancer Treated With Neoadjuvant Intravenous and Transuterine Arterial Chemotherapy Followed by Radical Hysterectomy [J]. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2013, 23(8): 1470-1475.

[12] 周敏, 王国庆, 崔晓娜, 等. 术前介入化疗对局部晚期宫颈癌临床近期疗效分析 [J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(10): 2462-2464.

[13] Nakamura T, Fuwa N, Takayama K, et al. Phase I study of weekly docetaxel and cisplatin arterial infusion for recurrent head and neck cancer [J]. *Head & neck*, 2012, 34(11): 1634-1639.

[14] 郑宇, 张学军, 朝鲁孟, 等. 子宫动脉灌注化疗对 I b ~ II b 期宫颈癌疗效的临床观察 [J]. *实用放射学杂志*, 2014, 30(9): 1546-1548, 1597.

[15] David TT, Kossler AL, Feuer WJ, et al. Long-term outcomes of neoadjuvant intra-arterial cytoreductive chemotherapy for lacrimal gland adenoid cystic carcinoma [J]. *Ophthalmology*, 2013, 120(7): 1313-1323.

(本文编辑: 谢飞凤)

收稿日期: 2015-12-20