

单药顺铂与顺铂联合吉西他滨同步放化疗治疗中晚期宫颈癌的预后分析

马苗苗,普拉提·努尔别克,张泽高,马玉花,杨杰,祁小丽,刘春花,开丽曼·阿不都巴热,热伊拉·麦买提伊敏

(新疆维吾尔自治区人民医院,新疆 乌鲁木齐 830001)

摘要: [目的] 探讨中晚期宫颈鳞状细胞癌单药顺铂与顺铂联合吉西他滨同步放化疗的近期疗效、不良反应及生存率之间的差异。 [方法] 回顾分析 121 例宫颈鳞状细胞癌, FIGO 分期为 II B~III B 期, 卡氏评分 ≥ 70 分。顺铂组 (63 例) 接受外照射加²⁵²Cf 中子后装治疗及顺铂同步化疗; 顺铂+吉西他滨组 (58 例) 接受同样放疗及顺铂联合吉西他滨同步化疗。比较两组患者的近期疗效、不良反应及生存率。 [结果] 顺铂组近期有效 (CR+PR) 率为 90.48%, 顺铂+吉西他滨组近期有效率为 91.38%, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 顺铂+吉西他滨组中患者不良反应中骨髓抑制、肝功能损害与顺铂组相比, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 其余不良反应无统计学差异; 放射性肠炎和膀胱炎的发生率两组无差异; 两组生存率差异无统计学意义 ($P>0.05$)。 [结论] 在中晚期宫颈鳞状细胞癌的临床治疗中, 对患者实施放射治疗的同时选择顺铂或顺铂联合吉西他滨的近期疗效和生存率之间无差异, 联合用药增加患者的不良反应, 还需探索更优的联合化疗方案。

关键词: 顺铂; 吉西他滨; 同步放化疗; 宫颈肿瘤

中图分类号: R737.33 文献标识码: A 文章编号: 1004-0242(2017)12-0995-04

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.12.A013

Efficacy and Safety of Concurrent Radiochemotherapy for Advanced Cervical Cancer: Cisplatin Monotherapy Versus Cisplatin Combined with Gemcitabine

MA Miao-miao, PULATI Nuerbieke, ZHANG Ze-gao, et al.

(People's Hospital of Xinjiang Uyghur Autonomous Region, Urumqi 830001, China)

Abstract: [Purpose] To compare the efficacy and safety of cisplatin monotherapy to cisplatin in combination with gemcitabine in concurrent radiochemotherapy for advanced squamous cell carcinoma of the cervix. [Methods] The clinical data of 121 patients with FIGO stage II B~III B cervical carcinoma and Karnofsky score ≥ 70 were analyzed retrospectively. All patients received external irradiation combined with californium-252 neutron brachytherapy and concurrent chemotherapy, among whom 63 cases received cisplatin monotherapy (cisplatin group), and 58 cases received cisplatin and gemcitabine for chemotherapy (cisplatin+gemcitabine group). The short-term efficacy, side effects and survival rate of two groups were compared. [Results] The short-term efficacy (CR+PR) of cisplatin and cisplatin+gemcitabine groups was 90.48% (57/63) and 91.38% (53/58), respectively ($P>0.05$). The incidence of bone marrow suppression and liver damage in cisplatin+gemcitabine group was higher than that in cisplatin group ($P<0.05$); while there was no difference in incidence of radiation enteritis and cystitis between two groups. There was no significant difference in survival rate between two groups ($P>0.05$). [Conclusion] There is no difference in short-term efficacy and survival between cisplatin and cisplatin combined with gemcitabine in concurrent radiochemotherapy for advanced cervical cancer, however, the combination therapy increases toxic side effects.

Key words: cisplatin; gemcitabine; concurrent chemoradiotherapy; cervical neoplasms

宫颈癌是全球女性最常见的恶性肿瘤之一,其

收稿日期: 2017-02-15; 修回日期: 2017-05-07

基金项目: 新疆少数民族科技人才特殊培养计划 (2016D0230)

通讯作者: 杨杰, E-mail: 13579879118@163.com

发病率居女性恶性肿瘤的第 2 位^[1]。根据最新资料显示, 其中 80% 的宫颈癌患者来自发展中国家, 在新发病例中中国约占 1/4^[2]。新疆是我国宫颈癌的高

发区,死亡率居全国首位,因早产、多产和 HPV 感染等原因其发病率呈逐年上升趋势^[3]。目前铂类为主的同步放化疗是中晚期宫颈癌的标准治疗方案,本文通过收集我院单药顺铂同步放化疗和顺铂联合吉西他滨同步放化疗治疗中晚期宫颈癌患者的临床资料,比较两组患者的近期疗效、不良反应和生存率的差异,寻求合理的治疗方案,从而改善患者的预后和生活质量。

1 资料与方法

1.1 临床资料

研究对象为 2010 年 1 月至 2013 年 7 月间新疆维吾尔自治区人民医院收住的宫颈癌患者。纳入标准:活检病理证实为宫颈鳞状细胞癌,根据 2009 年国际妇科联盟(FIGO)子宫颈癌临床分期标准确定为 II b~III b 期,卡氏评分 ≥ 70 分,年龄 18~75 岁,一般情况良好,心、肝、肺、肾功能未见明显异常,无放化疗禁忌证并且临床资料基本完整。排除标准:既往接受宫颈癌相关治疗、转移性肿瘤、基本资料不全的患者。接受外照射加钼 252 中子后装治疗及顺铂同步化疗设为顺铂组,共 63 例;接受顺铂组同样放疗及顺铂联合吉西他滨同步化疗设为顺铂+吉西他滨组,共 58 例。两组宫颈癌患者基本情况比较差异无统计学意义,具有可比性(Table 1)。

1.2 同步放化疗

盆腔大野照射采用适形调强技术,腔内放疗采用高剂量率钼-252 后装机。模拟定位:患者均采用仰卧位,应用热塑体膜固定体位,定位 1 小时前嘱患者排空尿液,口服 1000ml 稀释造影剂,扫描层厚 5mm,范围从 T10 至坐骨结节下 5cm。靶区勾画:遵循 ICRU50 及 62 号文件规定的 GTV、CTV。GTV 由肉眼可见肿瘤组成;CTV 靶区包括:上阴道、宫旁、盆腔淋巴引流区、骶前区、全部子宫;PTV 在 CTV 周围外放 7~10mm。盆腔外照射剂量为 45~50Gy,后装剂

量为 10Gy/次,共 4 次,要求直肠、膀胱的最大剂量点小于 A 点剂量的 60%。采用 6MV-X 线制定 5~9 个等中心野共面照射,直肠 $V_{50}<50\%$,膀胱 $V_{50}<50\%$,小肠 $V_{30}<50\%$,小肠最高剂量限制在 50Gy,脊髓最高剂量限制在 45Gy。要求 95%PTV 被处方剂量覆盖。两组患者放疗的同时进行化疗。顺铂组患者放疗中同步给予顺铂 40mg/m² 静脉滴注,每周 1 次,共化疗 4~6 个周期;顺铂+吉西他滨组患者放疗中同步给予顺铂 40mg/m² 和吉西他滨 125mg/m² 静脉滴注,每周 1 次,共化疗 4~6 个周期。化疗同时给予止吐、保肝、水化等处理。

1.3 肿瘤缓解标准

依据实体瘤治疗评价标准 RECIST 进行判断。分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD);CR+PR 为有效。同步放化疗结束 3 个月时复查,评价近期疗效。

1.4 不良反应

记录患者骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能异常、放射性直肠炎及放射性膀胱炎的发生情况,依据 RTOG 急性放射损伤标准进行评价。

1.5 随访

从治疗结束的时间开始随访,放疗结束后 1 个月入院复查,随后每 3 个月复查 1 次,第 3~5 年每 6 个月复查 1 次,第 6 年起每 1 年复查 1 次。完善相关辅助检查以明确是否存在局部复发或转移。随访方式包括住院复查、门诊复查及电话随访。随访至 2016 年 10 月,随访率为 98.3%,失访 2 例,失访患者按死亡计算。

1.6 统计学处理

应用 SPSS17.0 软件进行数据处理,计数资料的比较采用 χ^2 检验,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差(mean $\pm$ SD)比较采用 t 检验。生存分析采用 Log-rank 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较

两组宫颈癌患者近期治疗效果的比较,顺铂组的近期有效(CR+PR)

Table 1 Comparison of general information in two groups

Groups	N	Ethnicity		Age(years)		Clinical stage		
		Han	Uygur	Average age	Median age	II b	III a	III b
Cisplatin	63	30	33	52.79	52	21	5	37
Cisplatin+Gemcitabine	58	28	30	55.43	54	17	7	34
χ^2/t		0.742		0.005	-1.403	0.676		
P		0.621		0.942	0.163	0.713		

率为90.48%(57/63),与顺铂+吉西他滨组有效率 91.38% (53/58)比较,差异没有统计学意义 ($P>0.05$)(Table 2)。

2.2 两组患者不良反应的比较

两组宫颈癌患者不良反应的比较发现,顺铂+吉西他滨组骨髓抑制发生率明显高于顺铂组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。顺铂+吉西他滨组的功能异常发生率同样高于单药顺铂组,差异有统计学意义 ($P<0.05$),而胃肠道反应、放射性膀胱炎、放射性肠炎的发生率两组之间没有统计学差异 ($P>0.05$)(Table 3)。

2.3 两组患者生存率的比较

单药顺铂组中位生存期 57 个月,3 年生存率为 90.48%,5 年生存率为 42.86%,顺铂+吉西他滨组中位生存期 58 个月,3 年生存率为 91.38%,5 年生存率为 43.10%。经 Log-rank 检验进行单因素生存分析,发现两组病例资料生存曲线差异无统计学意义 ($P>0.05$)(Figure 1)。

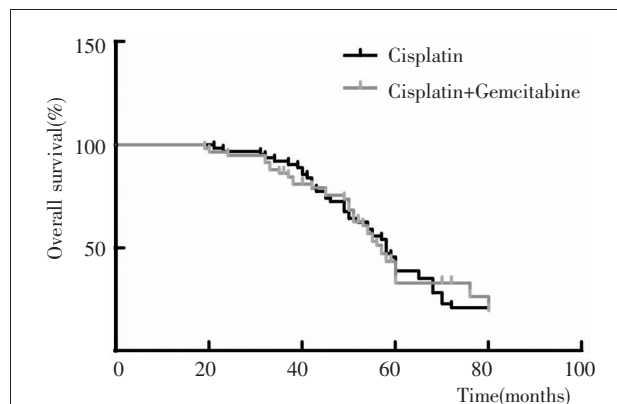


Figure 1 Comparison of patients' survival rates in two groups

3 讨论

尽管宫颈癌的早期筛查不断普及,但因新疆经济水平欠发达和人们对疾病的认识不足,造成每年仍有大量的新发病例,其中中晚期宫颈癌患者占相当大的比例,给妇女健康造成极大威胁,也造成了沉重的家庭和社会经济负担^[4]。既往的手术、化疗和放

Table 2 Comparison of recent curative effect in two groups

Groups	CR	PR	SD	PD	(CR+PR)%	χ^2	P
Cisplatin	37	20	4	2	90.48	0.030	0.863
Cisplatin+Gemcitabine	38	15	3	2	91.38		

Table 3 Comparison of patients' adverse reactions in two groups

Groups	Bone marrow suppression	Gastrointestinal reactions	Liver damage	Radioactive cystitis	Radiation proctitis
Cisplatin	37	52	2	8	5
Cisplatin+Gemcitabine	49	53	8	7	6
χ^2	9.742	2.056	4.454	0.011	0.212
P	0.002	0.152	0.035	0.916	0.645

疗治疗宫颈癌,大大提高患者的生存率,但部分患者仍有局部复发和远处转移情况。中晚期宫颈癌具有近期复发率高、预后不良的特点,所以大多数学者认为首选的治疗手段是综合性治疗^[5]。1999 年美国国立综合癌症网络(NCCN)建议宫颈癌患者放疗的同时给予全身化疗。大量的研究证实^[5,6],同步放化疗较以往的单纯放疗明显降低宫颈癌局部复发及远处转移率,并能改善患者生存率,成为中晚期宫颈癌的标准治疗方案。

目前宫颈癌同步放化疗的化疗方案种类多样,有单药化疗或联合用药。2017 年 NCCN^[7]发布宫颈癌指南,其指出同步放化疗中常见的一线药物包括顺铂、卡铂、紫杉醇等。联合用药一线组合包括顺铂联合紫杉醇和贝伐单抗、顺铂联合紫杉醇、卡铂联合紫杉醇、顺铂联合拓扑替康、拓扑替康联合紫杉醇和贝伐单抗、顺铂联合吉西他滨。国内较早的一篇报道^[8],比较了 236 例中晚期宫颈癌患者不同治疗方案的临床疗效,其中以顺铂为基础的同步放化疗方案疗效最好。最近国外发表的一篇临床荟萃分析同样显示^[9],以铂类为基础的化疗能显著改善宫颈癌患者的总生存率、无瘤生存率和盆腔复发率。目前含顺铂的同步放化疗被认为是局部晚期宫颈癌的首选方案,单药方案中,顺铂被认为是最有效的。

临床研究发现^[10],吉西他滨联合放疗治疗效果较好,且安全性高,针对复发或转移的宫颈癌患者或出现铂类耐药,临床上常选择吉西他滨单药治疗。吉西他滨通过自身强化机能增强其细胞毒性作用,这种自身机能的基本方式是作用于核糖核苷酸还原酶、脱氧胞嘧啶核苷单磷酸脱氢酶、脱氧胞嘧啶核苷激酶及 DNA 合成过程^[11]。徐雪莲等^[12]研究观察了 96 例 II a 期以上的宫颈癌患者,采用吉西他滨同步

放化疗组比单纯放疗组可获得显著临床治疗效果,可有效提高患者的生存质量和生存率。

万优萍^[13]研究发现,单药吉西他滨同步放化疗治疗晚期宫颈癌患者的病理缓解率高于单药顺铂同步放化疗,并且疗效确切。虽然观察结果发现吉西他滨产生更大毒性,但是患者产生不良反应在可控范围内。类似的研究,来自 Dueñas-González 的一项Ⅲ期试验的结果表明^[14],对于局部晚期宫颈癌患者,顺铂同步放化疗基础上辅以吉西他滨或吉西他滨+顺铂化疗,可提高患者的预后。这些研究表明采用吉西他滨同期放化疗治疗宫颈癌可获得一定的临床效果。2015年台湾 Wang CC 的研究报道^[15],同步放化疗中顺铂联合吉西他滨并不能更好地提高宫颈癌患者的无病进展期和总生存期,但联合用药增加了治疗的不良反应,这一结果与我们的研究相似。

本研究应用单药顺铂与顺铂联合吉西他滨同步放化疗治疗 121 例中晚期宫颈鳞状细胞癌的患者,结果显示两药有效率相当。观察两组不良反应,顺铂联合吉西他滨同步放化疗明显增加宫颈癌患者骨髓抑制和肝功能损害的发生。提示联合用药增加患者不良反应,降低患者的治疗耐受性。在生存率上并没有观察到两组间有差异。因本次研究收集既往临床资料,许多患者临床症状、实验室检查和影像学资料欠缺,根据 RTOG 急性放射损伤标准不能进行明确的分级,为本研究的不足之处。

综上所述,单药顺铂的同步放化疗治疗中晚期宫颈癌患者,可取得较好的临床疗效,联合吉西他滨化疗增加不良反应,需要进一步控制,临床须谨慎选择,因此还需探索更优的联合化疗方案。

参考文献

- [1] Cheng JX, Yao LL, Li HY, et al. Clinical analysis of 5766 cases of cervical cancer[J]. Journal of Practical Obstetrics and Gynecology, 2014, 30(10): 768-771. [程静新, 姚立丽, 李贺月, 等. 5766 例宫颈癌临床特征分析[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(10): 768-771.]
- [2] Patankar SS, Tergas AI, Deutsch I, et al. High versus low-dose rate brachytherapy for cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2015, 136(3): 534-541.
- [3] Liu KJ, Liu JW, Li XR, et al. Epidemiology study of risk factors on Uigur and Han cervical cancer in Xinjiang[J]. Journal of Xinjiang Medical University, 2008, 31(10): 1335-1338. [刘开江, 刘继文, 李晓荣, 等. 新疆维、汉妇女宫颈癌发病危险因素的流行病学研究[J]. 新疆医科大学学报, 2008, 31(10): 1335-1338.]
- [4] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [5] Xu XY, Wang JJ, Zou LJ. Clinical efficacy of the concomitant chemoradiotherapy for medium-term and advanced cervical cancer[J]. The Practical Journal of Cancer, 2013, 28(5): 541-544. [徐晓颖, 王佳佳, 邹丽娟. 放化疗同步治疗中晚期宫颈癌的疗效分析[J]. 实用癌症杂志, 2013, 28(5): 541-544.]
- [6] Kumar L, Gupta S. Integrating chemotherapy in the management of cervical cancer: a critical appraisal [J]. Oncology, 2016, 91(1): 8-17.
- [7] National comprehensive cancer network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: cervical cancer (2017.V1) [OL]. Fort Washington: NCN, 2017.
- [8] Song HL, Tang BJ. Concurrent chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in stage IIb-IVa carcinoma of the cervical cancer[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2004, 11(6): 641-642, 662. [宋红林, 唐步坚. 放化疗联合疗法在中晚期宫颈癌治疗中的应用分析[J]. 肿瘤防治杂志, 2004, 11(6): 641-642, 662.]
- [9] Falcetta FS, Medeiros LR, Edelweiss MI, et al. Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer[OL]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 22(11): CD005342.
- [10] Duenas GA, Cetina L, Coronel J, et al. Pharmacotherapy options for locally advanced and advanced cervical cancer [J]. Drugs, 2010, 70(4): 403-432.
- [11] Zeng YC, Wu R, Xiao YP, et al. Radiation enhancing effects of sanazole and gemcitabine in hypoxic breast and cervical cancer cells in vitro[J]. Contemp Oncol(Pozn), 2015, 19(3): 236-240.
- [12] Xu XL, Wu XD. Efficacy of gemcitabine in the treatment of cervical cancer with old age in II a stage[J]. Modern Practical Medicine, 2016, 28(1): 83-85. [徐雪莲, 吴雪丹. 吉西他滨同期放化疗治疗高龄 II a 期以上宫颈癌的疗效观察[J]. 现代实用医学, 2016, 28(1): 83-85.]
- [13] Wan YP. Clinical value of gemcitabine plus concurrent radiotherapy and chemotherapy for advanced cervical cancer[J]. The Practical Journal of Cancer, 2016, 10(1): 145-147. [万优萍. 吉西他滨联合同步放化疗方案在晚期宫颈癌治疗中的应用价值[J]. 实用癌症杂志, 2016, 10(1): 145-147.]
- [14] Wang CC, Chou HH, Yang LY, et al. A randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with single-agent cisplatin versus cisplatin plus gemcitabine in patients with advanced cervical cancer: an asian gynecologic oncology group study[J]. Gynecol Oncol, 2015, 137(3): 462-467.
- [15] Dueñas-González A, Dueñas-González A, Orlando M, et al. Efficacy in high burden locally advanced cervical cancer with concurrent gemcitabine and cisplatin chemoradiotherapy plus adjuvant gemcitabine and cisplatin: prognostic and predictive factors and the impact of disease stage on outcomes from a prospective randomized phase III trial [J]. Gynecol Oncol, 2012, 126(3): 334-340.