

紫杉醇联合顺铂同步放疗盆腔淋巴结阳性Ⅲ期宫颈癌

李承慧, 龙婷婷, 段爱雄, 江启安, 汪志求
(安徽医科大学附属安庆医院, 安徽 安庆 246400)

摘要: [目的] 探讨紫杉醇联合顺铂同步调强放疗治疗盆腔淋巴结阳性的Ⅲ期宫颈癌的临床疗效及不良反应。 [方法] 回顾性分析 2013 年 4 月至 2016 年 4 月我科收治 90 例Ⅲ期宫颈癌患者, 其中 44 例采用紫杉醇联合顺铂方案同步放疗(联合组), 46 例患者接受顺铂单药周疗同步放疗(单药组)。 [结果] 紫杉醇联合顺铂组有效率为 97.73%, 顺铂单药组有效率为 82.60% ($P < 0.05$)。联合组和单药组患者 3 年 PFS 分别为 29.55% (13/44) 和 4.35% (2/46) ($P < 0.05$)。不良反应方面, 联合组和单药组患者Ⅲ/Ⅳ°骨髓抑制发生率分别为 38.64% 和 19.57% ($P < 0.05$), Ⅲ°以上胃肠道反应分别为 22.72% 和 43.48% ($P < 0.05$), 体重下降发生率分别为 11.36% 和 28.26% ($P < 0.05$); 而血红蛋白下降、放射性膀胱炎和放射性直肠炎的发生率两组均无统计学差异 ($P > 0.05$)。 [结论] 紫杉醇联合顺铂同步放疗盆腔淋巴结阳性的Ⅲ期宫颈癌, 疗效较好, 放化疗的不良反应可以耐受。

关键词: 宫颈癌; 紫杉醇; 调强放疗; 疗效

中图分类号: R737.33 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2019)01-0055-04
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.01.B013

Concurrent Radiotherapy with Paclitaxel and Cisplatin Chemotherapy for Stage III Cervical Cancer Patients with Positive Pelvic Lymph Nodes

LI Cheng-hui, LONG Ting-ting, DUAN Ai-xiong, JIANG Qi-an, WANG Zhi-qiu
(Affiliated Anqing Hospital of Anhui Medical University, Anqing 246400, China)

Abstract: [Objective] To evaluate the clinical efficacy and toxicities of concurrent intensity modulated radiotherapy (IMRT) with paclitaxel and cisplatin chemotherapy for stage III cervical carcinoma patients with positive pelvic lymph nodes. [Methods] Ninety patients with stage III cervical cancer treated with concurrent IMRT and chemotherapy from April 2013 to April 2016 were enrolled, including 44 patients received paclitaxel and cisplatin for chemotherapy (combination group) and 46 patients received cisplatin monotherapy (monotherapy group). [Results] The effective rate in the combination group was higher than that in monotherapy group (97.73% vs 82.60%, $P < 0.05$). The 3 year-PFS of combination group was significantly higher than that of monotherapy group (29.55% vs 4.35%, $P < 0.05$). The incidence of III/IV degree myelosuppression was 38.64% in combination group and 19.57% in monotherapy group ($P < 0.05$). The incidence of gastrointestinal reaction above III degree of combination group and cisplatin group were 22.72% and 43.48% respectively ($P < 0.05$), weight loss was 28.26% in monotherapy group and 11.36% in combination group ($P < 0.05$). However, there was no difference in the incidence of reduced hemoglobin, radiation cystitis and radiation proctitis between two groups ($P > 0.05$). [Conclusion] Combination of paclitaxel and cisplatin is effective and safe in concurrent radiochemotherapy for stage III cervical cancer patients with positive pelvic lymph nodes.

Subject words: cervical cancer; paclitaxel; IMRT; efficacy

对于ⅡB期以上的宫颈癌患者, 美国国家综合癌症网络 (national comprehensive cancer network, NCCN) 宫颈癌诊治指南建议选择以顺铂为基础的同时放化疗作为其标准治疗方案^[1]。虽然顺铂周方

案同步放化疗使晚期宫颈癌患者获益良多, 但是大多数患者也只是达到部分缓解或缓解时间较短, 而且复发率较高, 因此临床上一直寻找更有效的治疗方案改善晚期宫颈癌患者的预后。本文旨在探讨在顺铂基础上联合紫杉醇同步放疗治疗盆腔淋巴结阳性Ⅲ期宫颈癌的疗效及毒副作用。

通信作者: 李承慧, 副主任医师, 硕士; 安徽医科大学附属安庆医院肿瘤内科, 安徽省安庆市人民路 352 号 (246400); E-mail: hnz0625@163.com

收稿日期: 2018-03-01; **修回日期:** 2018-04-16

1 资料与方法

1.1 一般资料

2013年4月至2016年4月我院收治的盆腔淋巴结阳性的局部晚期宫颈癌患者90例,所有病例均经宫颈病灶活检,病理诊断明确鳞状细胞癌。按照国际抗癌联盟(UICC)与美国癌症联合会(AJCC)联合修订的TNM分期标准对宫颈癌进行临床分期,盆腔MRI提示淋巴结阳性(淋巴结 $>7\text{mm}$ 为标准)Ⅲ期宫颈癌。患者年龄最小36岁,最大68岁,平均年龄 (50.86 ± 7.93) 岁,均为初治患者,ECOG评分0~1分。根据随机数字表法,将患者分为联合治疗组($n=44$)和单药治疗组($n=46$),两组患者在年龄、ECOG评分、原发病灶大小差异均无统计学意义($P>0.05$)(Table 1)。

Table 1 Clinicopathologic features of patients

Groups	N	Age(year)	ECOG score		Tumor size(cm)	
			0	1	≤ 4	> 4
Combination group	44	49.41 \pm 7.63	27	17	18	26
Cisplatin group	46	51.76 \pm 6.98	31	15	22	24
t/χ^2	-	1.526	0.357	0.436		
P	-	0.131	0.550	0.509		

1.2 治疗方案

所有病例均采用直线加速器6MV-X线行调强放疗,采用治疗计划系统,患者取仰卧位,真空垫固定体位,定位前患者尽可能保持膀胱充盈,平静呼吸下螺旋CT增强扫描,层厚0.5cm,将CT扫描图像传输到放疗中心治疗计划系统,勾画临床靶区(CTV),包括子宫、宫旁组织、若肿瘤未侵犯阴道包括1/2阴道、阴道上端侵犯包括2/3阴道,若超过阴道上端受侵应包括全阴道,淋巴引流区包括骶前、闭孔、髂内、髂外、髂总淋巴结,为盆腔血管及周围7mm区域,计划靶区(PTV-C)为CTV外扩8mm,阳性淋巴结GTVnd为直径大于7mm的淋巴结,PTVnd在GTVnd基础上外扩6mm。并勾画出危及器官(膀胱、直肠、小肠、骨髓),采用DVH图对靶区剂量和体积及危及器官的受照射剂量和体积进行评估,95%以上等剂量曲线包绕PTV-C及PTV-nd,处方剂量:PTV-C 4500~5000cGy/25f,PTV-nd 6000cGy/25f,同期加量,每周一至周五照射。放疗18次左右复查盆腔MRI了解肿瘤退缩情况,加入腔内放疗(铱-192源),500cGy/次,根据肿瘤退缩情况给予3~5次腔内放疗,每周1~2次,腔内放疗的当日不给予

盆腔外照射。联合化疗组:放疗第一天开始接受紫杉醇 $135\text{mg}/\text{m}^2$, d_1 +顺铂 $50\text{mg}/\text{m}^2$, d_1 ,化疗前天给予激素预处理,化疗当天给予水化、利尿,3~4周重复化疗周期,放疗化疗结束3周后按原方案巩固化疗2个周期;单药化疗组:放疗第一天开始接受每周顺铂 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 同步化疗,化疗当天给予水化处理,放疗结束3周后再接受紫杉醇 $135\text{mg}/\text{m}^2$, d_1 +顺铂 $50\text{mg}/\text{m}^2$, d_1 方案巩固化疗2个周期。

1.3 临床疗效判定方法

两组患者治疗前均接受妇科检查、宫颈活检、腹部盆腔MRI检查,记录局部肿块大小、淋巴结情况等。治疗结束后1月,患者接受妇科检查、宫颈活检、腹部盆腔MRI检查,记录局部肿块大小、淋巴结情况、肿瘤退缩情况等。参照WHO实体瘤客观疗效评定标准进行疗效评估:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD),以CR+PR为有效,SD+PD为无效,有效率=(CR+PR)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 不良反应评价

采用世界卫生组织(WHO)不良反应评价标准对化疗不良反应进行评估;采用放射治疗肿瘤协作组(RTOG)急性放射反应评估标准对急性放射损伤进行评估。

1.5 随访

放疗结束后前3个月每个月复查1次;3个月~12个月时每3个月复查1次;1年后每6个月复查1次。最后一次随访时间截止至2018年3月31日。复查项目包括体检、血常规、妇科检查、宫颈细胞学检查、影像学检查等。随访记录患者无进展生存时间(progression-free survival, PFS)。

1.6 统计学处理

采用SPSS16.0软件进行数据分析,应用卡方检验进行两组之间计数资料的比较,总生存时间为治疗开始至死亡或随访截至时间,应用Kaplan-Meier方法进行生存曲线分析,采用Log-rank方法检验不同变量水平之间生存率差异。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效比较

随访时间8~40个月,平均随访时间 $(22.13\pm$

7.26)个月。所有患者完成全部治疗疗程,未出现中途放弃或失访者。紫杉醇联合顺铂治疗组 44 例患者中,CR19 例,PR24 例,SD1 例,有效率为 97.73%; 顺铂周疗组 46 例患者中,CR11 例,PR27 例,SD8 例,有效率为 82.60%, 两组有效率比较差异有统计学意义 ($\chi^2=4.155, P=0.047$)(Table 2)。

2.2 无进展生存时间比较

联合组中位 PFS 为 24 个月,顺铂单药组中位 PFS 为 18 个月 ($\chi^2=3.953, P=0.042$)。联合组和单药组 1 年 PFS 分别为 93.18%(41/44) 和 89.13%(41/46),3 年 PFS 分别为 29.55%(13/44) 和 4.35%(2/46), 两组患者 3 年 PFS 有统计学差异($\chi^2=10.281, P<0.05$)。

2.3 不良反应比较

联合治疗组 III/IV° 血液学毒性发生率为 38.64%, 顺铂单药组中 III/IV° 血液学毒性发生率为 19.57%, 两组差异有统计学差异($P=0.046$)。III° 以上胃肠道反应,顺铂组发生率为 43.48%, 联合组发生率为 22.72%($P=0.037$); 体重下降在顺铂组发生率为 28.26%, 联合组发生率为 11.36%($P=0.045$), 而血红蛋白下降、放射性膀胱炎、放射性直肠炎的发生率均无统计学差异(Table 3)。

3 讨论

放射治疗一直被认为是宫颈癌的标准治疗方法,近年来,尽管放疗技术不断进步和放疗设备不断更新,但宫颈癌患者生存未能得到明显改善,其主要失败原因为远处转移。而淋巴管道转移是宫颈癌主要转移途径。宫颈癌的放射治疗中,是盆腔外照射和腔内照射的联合应用, 原发灶控制由盆腔外照射及腔内照射共同完成,能达到根治剂量,而癌旁组织及盆腔淋巴引流区由盆腔外照射控制, 外照射剂量过大,导致严重放疗毒副反应,而剂量过低引起盆腔淋巴结未控, 导致远处转移。目前调强放疗的广泛应用,盆腔阳性淋巴结可以与盆腔大野同期局部加量,阳性淋巴结控制率有所提高,但对远处微转移灶的控制仍无作用^[2]。1999 年 NCCN 建议宫颈癌放疗的同时加入化疗。放射治疗控制肿瘤局部病灶,加入化疗不但增加局部控制率,同时化疗还能控制远处转

Table 2 The effective rate in two group

Groups	N	CR	PR	SD	PD	Total effective rate(%)
Combination group	44	19	24	1	0	97.73
Cisplatin group	46	11	27	8	0	82.60

Table 3 Adverse reactions of patients with cervical cancer stage III

Adverse reactions	Combination group(n=44)	Cisplatin group(n=46)	χ^2	P
Myelosuppression III/IV	14/3	8/1	3.982	0.046
Gastrointestinal reaction \geq III	10	20	4.358	0.037
Weight loss	5	13	4.013	0.045
Hemoglobin decreased	6	9	0.569	0.451
Radiation cystitis	12	8	1.270	0.260
Radiation proctitis	10	9	0.135	0.713

移灶。同步放化疗作用机制是化疗药物可以使肿瘤细胞聚集在放射敏感的 G2/M 期, 直接作用于乏氧细胞,改善肿瘤组织的乏氧状态,抑制肿瘤细胞对放射损伤的修复,起到放射保护作用。大量研究显示以铂类为基础的同步放化疗可明显提高宫颈癌的预后,NCCN 建议具有高危因素宫颈癌的标准治疗模式是以顺铂为基础同步放化疗^[3]。一项以顺铂为基础的不同化疗方案同步放疗治疗宫颈癌疗效的 meta 分析中建议含顺铂的两药方案为局部晚期宫颈癌的同步放化疗方案^[4]。周影等^[5]在体外药敏实验研究中显示不同化疗药物组合对人类宫颈癌细胞的抑制率不同,紫杉醇联合顺铂>紫杉醇联合卡铂>紫杉醇>吉西他滨+顺铂。张蓉等^[6]应用紫杉醇联合顺铂方案新辅助化疗局部晚期宫颈癌,有效率达到 73.80%。目前有多个 II 期临床试验采用紫杉醇联合顺铂的周疗同步放疗与顺铂周疗同步放疗比较,近期、远期疗效不一致,而毒副作用方面,联合组明显增加^[7]。本研究收集的病例是盆腔淋巴结阳性的 III 期宫颈癌患者,远处微转移发生率高。因此,本研究采用紫杉醇联合顺铂三周方案与单药顺铂周疗同步放疗的对比,结果显示紫杉醇联合顺铂组有效率达 97.73%,单药顺铂周疗组有效率为 82.60%, 两组差异有统计学意义($P=0.047$),联合组中位 PFS 为 24 个月,顺铂单药组 PFS 为 18 个月($P=0.042$),提示紫杉醇联合顺铂组具有较好疗效。不良反应方面联合组 III° 以上血液学毒性发生率较单药组高,经对症处理后好转,未出现相关性死亡,无明显治疗中断。胃肠道反应和体重下降的不良反应在单药顺铂周疗组发生率高于联合组,可能是由于顺铂对胃肠道功能

的影响,导致体重下降,而吴阳^[8]在放疗联合不同剂量顺铂周疗方案治疗中晚期宫颈癌疗效研究中证实了顺铂周疗可引起较严重胃肠道反应。在化疗引起血红蛋白下降、放射性膀胱炎、放射性直肠炎的毒副作用方面,两组无统计学差异。顺铂因其较严重胃肠道反应及肾毒性逐渐被其他铂类所替代,目前较多的研究是紫杉醇联合卡铂或奈达铂同步放疗的方案,但两者骨髓抑制均较明显,同时盆腔外照射本身影响骨髓造血功能,患者Ⅳ度骨髓抑制发生率明显增加^[9],患者有可能中断治疗,延长治疗时间,从而影响疗效。本研究紫杉醇联合顺铂的方案中,顺铂采取单次给药,充分做好水化、利尿、止吐、护胃等措施,患者Ⅲ级以上胃肠道反应发生率为22.72%,未发生肾功能损害。在做好充分预处理的前提下,一次性大剂量顺铂给药还是安全的。一项来自华西医院的Ⅱ期临床研究,宫颈癌术后辅助治疗中采用紫杉醇+顺铂同步放疗序贯化疗,与本研究方案相同,不良反应方面3~4级白细胞降低发生率为25%,而消化道反应主要在3级以下^[10],3级以上血液学毒性及胃肠道反应均较本研究发生率低,提示紫杉醇+顺铂同步放疗治疗宫颈癌的不良反应发生率较低。

一项来自印度Ⅲ期研究显示宫颈癌的调强放疗与常规放疗的比较,调强组中严格限制了小肠和膀胱的放疗剂量,3级以上放射性肠炎、膀胱炎明显下降^[11]。因此,在盆腔淋巴结阳性的Ⅲ期宫颈癌中,紫杉醇联合顺铂同步调强的方案显示其近期有效率及无疾病进展生存均较好,放化疗副作用均较低,后期将继续随访患者总生存期以及进行大样本多中心的临床研究证实,期望能为宫颈癌患者提供更优化的方案。

参考文献:

[1] Hsu HC,Li X,Curtin JP,et al. Surveillance epidemiology and end results analysis demonstrates improvement in overall survival for cervical cancer patients treated in the era of concurrent chemoradiotherapy[J]. *Front Oncol*,2015,5:81.
[2] Derks K,Steenhuijsen JLG,van den Berg HA,et al. Impact of brachytherapy technique (2D versus 3D) on outcome following radiotherapy of cervical cancer [J]. *J Con-*

temp Brachytherapy,2018,10(1):17-25.

- [3] Luo HC,Lin GS,Liao SG,et al. Cervical cancer treated with reduced-volume intensity-modulated radiation therapy base on sedlis criteria (NCCN vs RTOG)[J]. *Br J Radiol*,2018,91(1081):20170398.
[4] Shi D,Liang Z,Zhang C,et al. The effect of surgery on the survival status of patients with locally advanced cervical cancer after radiotherapy/chemoradiotherapy:a meta-analysis[J]. *BMC Cancer*,2018,18:308.
[5] Zhou Y,Hu JM. Study on susceptibility of eight common chemotherapy drug combinations in human cervical carcinoma cell in vivo [J]. *Chinese J of Biochemical and Pharmaceutics*,2015,35(1):57-59.[周影,胡建铭. 八种常用化疗药物组合对人类宫颈癌细胞体外药物敏感试验研究[J]. *中国生化药物杂志*,2015,35(1):57-59.]
[6] Zhang R,Li B,Bai P,et al. Neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel and cisplatin or carboplatin for patients with locally advanced uterine cervical cancer [J]. *Clin J Oncol*,2011,33(8):616-620.[张蓉,李斌,白萍,等. 紫杉醇联合铂类在局部晚期宫颈癌新辅助化疗中的应用[J]. *中华肿瘤杂志*,2011,33(8):616-620.]
[7] Varghese SS,Ram TS,Pavamani SP,et al. Concurrent chemo-irradiation with weekly cisplatin and paclitaxel in the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of cervix:a phase II study [J]. *J Cancer Res Ther*,2014,10(2):330-336.
[8] Wu Y. Chemotherapy combined with cisplatin in treatment of cervical cancer[J]. *Chinese J of Gerontology*,2015,35(20):5815-5816.[吴阳. 放疗联合不同剂量顺铂周疗方案治疗中晚期宫颈癌的疗效 [J]. *中国老年学杂志*,2015,35(20):5815-5816.]
[9] Kitagawa R,Katsumata N,Shibata T. Paclitaxel plus carboplatin versus paclitaxel plus cisplatin in metastatic or recurrent cervical cancer;the open-label randomized Phase III Trial JCOG0505[J]. *Clin Oncol*,2015,33 (19):2129-2135.
[10] Wang X,Shen Y,Zhao Y,et al. Adjuvant intensity-modulated radiotherapy (IMRT) with concurrent paclitaxel and cisplatin in cervical cancer patients with high risk factors;a phase II trial[J]. *Eur J Surg Oncol*,2015,41(8):1082-1088.
[11] Swamidas JV,Kirisits C. IMRT,IGRT,and other high technology becomes standard in external beam radiotherapy;but is image-guided brachytherapy for cervical cancer too expensive?[J]. *Med Phys*,2015,31(1):1-4.