

紫杉醇联合洛铂治疗局部晚期宫颈癌患者的疗效观察*

李娜,熊娇,嫣静,王瑞雪,付立仙

(遵义医学院附属医院妇科,贵州遵义 563000)

[摘要] **目的** 探讨紫杉醇联合洛铂在局部晚期宫颈癌(LACC)患者术前新辅助化疗中的效果。**方法** 选取在该院实施新辅助化疗的 58 例 LACC 患者进行研究,其中 29 例患者(A 组)采用紫杉醇联合洛铂新辅助化疗方案,29 例患者(B 组)采用紫杉醇联合顺铂治疗。两组患者均实施根治性宫颈癌手术治疗。对比两组患者治疗后的近期疗效、血清肿瘤标记物水平、毒副反应发生率及远期预后。**结果** A 组患者的缓解率 82.76%,总有效率 100.00%;B 组患者的缓解率 68.97%、总有效率 96.55%,两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);化疗后,A 组和 B 组患者的血清细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1、鳞状上皮癌抗原水平较化疗前均明显降低($P<0.05$)。化疗过程中,A 组患者的恶心呕吐、腹泻发生率分别为 17.24%、6.90%,B 组患者的恶心呕吐、腹泻发生率分别为 48.28%、31.03%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。随访 36 个月,A 组总生存率为 68.97%,B 组患者的总生存率为 62.07%,两组比较差异无统计学意义($\chi^2=0.305, P=0.581$);两组患者的生存函数曲线分析,生存时间比较差异无统计学意义($Z=0.381, P=0.537$)。**结论** 紫杉醇联合洛铂在 LACC 患者术前新辅助化疗中与紫杉醇联合顺铂的效果相当。

[关键词] 紫杉醇;洛铂;局部晚期宫颈癌;新辅助化疗;肿瘤标记物;预后

[中图分类号] R711 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)12-1635-04

Effect of paclitaxel combined with lobaplatin in the treatment of 58 patients with LACC*

LI Na, XIONG Jiao, YAN Jing, WANG Ruixue, FU Lixian

(Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Zunyi, Guizhou 563000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of paclitaxel combined with platinum on neoadjuvant chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer (LACC). **Methods** A total of 58 cases with LACC were treated with neoadjuvant chemotherapy in our hospital were selected, of which 29 patients (group A) were treated with paclitaxel plus lobaplatin and 29 patients (group B) were treated with paclitaxel plus cisplatin. Both groups received Radical cervical cancer surgery. The short-term efficacy, serum tumor markers, incidence of toxic side effects and long-term prognosis were compared between the two groups. **Results** The remission rate in group A was 82.75% and the total effective rate was 100.00%; the remission rate in group B was 68.97% and the total effective rate was 96.55%; there was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). After chemotherapy, serum CYFRA21-1 and SCCAg levels in patients of group A and B were significantly lower than those before chemotherapy ($P<0.05$). During chemotherapy, the incidence of nausea, vomiting and diarrhea in group A was 17.24% and 6.90%, respectively. The incidence of nausea, vomiting and diarrhea in group B was 48.28% and 31.03%, respectively, the difference between the two groups was statistically significant ($P<0.05$). After 36 months of follow-up, the overall survival rate in group A was 68.97%, and the overall survival rate in group B was 62.07%, there was no significant difference between the two groups ($\chi^2=0.305, P=0.581$); there was no significant difference in survival time between the two groups ($Z=0.381, P=0.537$). **Conclusion** The effect of Paclitaxel combined with lobaplatin in the preoperative neoadjuvant chemotherapy of LACC patients is equivalent to paclitaxel and cisplatin.

[Key words] paclitaxel; lobaplatin; locally advanced cervical cancer; neoadjuvant chemotherapy; tumor markers; prognosis

局部晚期宫颈癌 (locally advanced cervical cancer, LACC) 是妇女常见的恶性肿瘤,其发病率逐年增

* 基金项目:贵州省科技厅(黔科合 LH 字[2015]7450 号)。 作者简介:李娜(1980—),副教授,硕士,主要从事妇科肿瘤及妇科内分泌方面研究。

加, 临床治疗主要采用手术和放射措施^[1]。LACC 是一组具有高危因素的宫颈癌, 其广义的范围是指 I B2~IV A 期的宫颈癌, 狭义的范围则是指局部肿瘤直径大于或等于 4 cm 的 II A 期以下 (I B2~II A2) 的早期宫颈癌, 此类肿瘤不易控制, 手术难度大, 术后容易复发和转移, 致使 5 年生存率明显下降。对此时的宫颈癌进行术前新辅助化疗可提高手术切除率, 改善宫颈癌的预后。此化疗基于紫杉醇, 可以促进癌细胞的凋亡和肿瘤细胞裂解, 抑制宫颈癌远处转移^[1-2]。但近年来, 有研究表明, LACC 存在基因多样性, 能够通过影响表达蛋白的性状, 导致癌细胞内紫杉醇药物浓度降低, 影响紫杉醇对 LACC 的化疗效果^[2]。

近年来, 临床应用紫杉醇与铂类进行联合化疗 LACC, 取得一定的疗效, 其中以联合洛铂化疗效果更为显著^[3]。洛铂可用于治疗前列腺癌、卵巢癌和输卵管癌等。本研究中将洛铂联合应用于宫颈癌的化疗中, 联合化疗的优点是能明显降低化疗药物不良反应, 提高患者化疗依从性及耐受性^[4]。现将治疗效果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 8 月至 2016 年 12 月在本院实施新辅助化疗的 58 例 LACC 患者, 其中 29 例患者 (A 组) 采用紫杉醇联合洛铂新辅助化疗方案, 29 例患者 (B 组) 采用紫杉醇联合顺铂治疗。A 组年龄 27~62 岁, 平均 (48.0±9.1) 岁, 国际妇产联盟 (FIGO) 分期: I B2 期 10 例, II A2 期 14 例, II B1 期 5 例; 肿瘤直径 1.9~6.7 cm, 平均 (4.6±1.3) cm; 病理类型: 鳞状细胞癌 25 例, 腺癌 3 例, 腺鳞癌 1 例。B 组年龄 33~64 岁, 平均 (50.2±12.4) 岁, FIGO 分期: I B2 期 12 例, II A2 期 9 例, II B1 期 8 例; 肿瘤直径 1.9~6.7 cm, 平均 (4.6±1.3) cm; 病理类型: 鳞状细胞癌 25 例, 腺癌 3 例, 腺鳞癌 1 例。两组的年龄、FIGO 分期、肿瘤大小、病理类型比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。纳入标准: (1) 宫颈癌的诊断标准参考人民卫生出版社《妇产科学》第 8 版的标准; (2) 年龄小于 65 岁; (3) 经宫颈活检病理学检查证实; (4) FIGO 分期: I B2 期~II A2 期; (5) 治疗前获得研究对象的知情同意。排除标准: (1) 合并严重的内科疾病、肝肾功能障碍; (2) 伴有其他部位恶性肿瘤; (3) 对本研究涉及的药物过敏; (4) 有严重的内外科并发症, 存在手术禁忌。

1.2 方法

1.2.1 新辅助化疗方法

两组患者入院后立即完善相关检查, 排除化疗禁忌。A 组患者首先给予 80 mg/m² 的安素泰紫杉醇注射液 (澳大利亚 Hospira 公司, 进口药品注册证号 H20090175) 进行静脉滴注, 并给予 80 mg/m² 的洛铂 (海南长安国际制药有限公司, 国药准字 H20050309) 进行静脉滴注。B 组患者首先也给予 80 mg/m² 的多西紫杉醇, 并给予 80 mg/m²

的顺铂 (贵州汉方制药有限公司, 国药准字 H20020272) 进行静脉滴注。化疗的过程中维持电解质酸碱平衡, 注意水化、保肝、解毒等对症治疗, 一旦出现严重的不良反应时应立即停止化疗, 总化疗周期为 3 个周期。

1.2.2 血清肿瘤标记物检查方法

取冻存患者血清保存液体, 25 000 r/min 离心 30 min, 每 3.0 毫升需裂解的样品中加入 0.5 mL 的氯仿, 进行裂解操作, 采用无酶的 RNA 冲洗液进行洗涤, 再 20 000 r/min 离心 5 min, 得到血清细胞角蛋白 19 片段抗原 21-1 (CYFRA21-1)、鳞状上皮癌抗原 (SCCAg), CYFRA21-1 采用 RNA 逆转录进行复制后萃取化验, SCCAg 采用抗原-抗体结合法进行检测。检测并对比两组患者化疗前、化疗结束后 2 周 CYFRA21-1 和 SCCAg 的水平。

1.2.3 辅助检查

对白细胞、血红蛋白、血小板进行检测。

1.2.4 近期疗效评估

近期疗效评价标准: 参照实体瘤治疗反应评价标准 (RECIST) 分为: 完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、疾病稳定 (SD)、疾病进展 (PD)。CR: 可见病灶完全消失, 未出现新病灶, 肿瘤标记物降至正常范围; PR: 肿瘤最大直径及最大垂直直径的乘积缩小达到 50% 以上; SD: 肿瘤最大直径及最大垂直直径的乘积缩小小于 50%, 增大小于 25%; PD: 患者出现 1 个或多个病灶的肿瘤最大直径及最大垂直直径的乘积大于 25%; 缓解率 = (CR + PR) / 本组样本量 × 100%, 总有效率 = (CR + PR + SD) / 本组样本量 × 100%。毒副反应参照 WHO 毒副反应 5 级分级标准, 0 度: 无毒副作用; I 度: 轻度反应; II 度: 中度毒副反应; III 度: 重度毒副反应; IV 度: 有严重的并发症。

1.3 统计学处理

采用 SPSS18.0 软件分析数据, 计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计描述, 组间比较采用两独立样本 t 检验; 计数资料以例数及百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 生存分析采用 Kaplan-meier 法, 生存时间比较采用 Log-rank 秩检验; 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的近期疗效比较

A 组患者的缓解率 82.76%、总有效率 100.00%; B 组患者的缓解率 68.97%, 总有效率 96.55%, 两组间比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者的近期疗效比较

组别	<i>n</i>	CR (<i>n</i>)	PR (<i>n</i>)	SD (<i>n</i>)	PD (<i>n</i>)	缓解率 [<i>n</i> (%)]	总有效率 [<i>n</i> (%)]
A 组	29	4	20	5	0	24(82.76)	29(100.00)
B 组	29	2	18	8	1	20(68.97)	28(96.55)
χ^2						1.506	1.018
<i>P</i>						0.220	0.313

2.2 两组患者的血清肿瘤标记物水平比较 A、B 组 CYFRA21-1、SCCAg 化疗后较化疗前均明显降低 ($P < 0.05$); 但 A 组患者的血清 CYFRA21-1、SCCAg 水平与 B 组患者比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者的血清肿瘤标记物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CYFRA21-1 (ng/mL)		SCCAg ($\mu\text{g/L}$)	
		化疗前	化疗后	化疗前	化疗后
A 组	29	2.71 ± 0.63	1.71 ± 0.49 ^a	1.92 ± 0.31	0.98 ± 0.22 ^a
B 组	29	2.64 ± 0.58	1.85 ± 0.50 ^a	1.86 ± 0.33	1.07 ± 0.25 ^a
t		0.440	1.077	0.714	1.455
P		0.661	0.286	0.478	0.151

^a: $P < 0.05$, 与本组化疗前比较

2.3 两组患者的毒副作用发生率比较 化疗过程中, A 组患者的恶心呕吐、腹泻发生率分别为 17.24%、6.90%, B 组患者的恶心呕吐、腹泻发生率分别为 48.28%、31.03%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者白细胞、血红蛋白、血小板降低, 肝功能损害, 肾损伤, 周围神经炎的发生率比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 3 两组患者的毒副作用发生率比较 [$n(\%)$]

毒副作用	A 组 (n=29)	B 组 (n=29)	χ^2	P
白细胞降低	14(48.28)	18(62.07)	1.115	0.291
血红蛋白降低	4(13.79)	8(27.59)	1.681	0.195
血小板降低	0(0)	1(3.45)	1.018	0.313
恶心呕吐	5(17.24)	14(48.28)	6.340	0.012
腹泻	2(6.90)	9(31.03)	5.497	0.019
肝功能损害	1(3.45)	3(10.34)	1.074	0.300
肾损伤	0(0)	1(3.45)	1.018	0.313
周围神经炎	0(0)	1(3.45)	1.018	0.313

2.4 两组患者 3 年随访情况比较 对两组患者进行为期 36 个月的随访, B 组有 1 例患者失访; A 组总生存率为 68.97% (20/29)、B 组患者的总生存率为 62.07% (18/29), 两组比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.305, P = 0.581$); 两组患者的生存函数曲线分析, 生存时间比较差异无统计学意义 ($Z = 0.381, P = 0.537$), 见图 1。

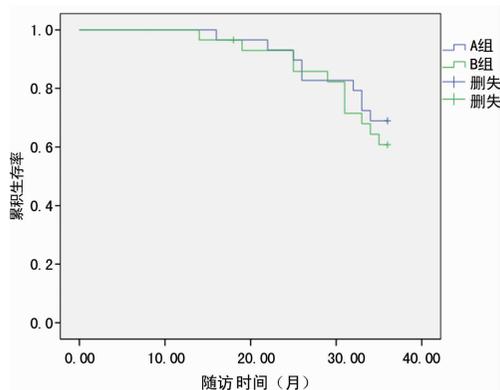


图 1 两组患者的生存函数曲线

3 讨论

宫颈癌每年新发病例在世界范围内约为 50 万例, 病死率达 50%。对于女性而言, 是最高发及最致命的恶性疾病^[5]。宫颈早期巨大癌及局部晚期浸润癌有一定手术难度, 术前进行先期化疗可使肿瘤体积缩小或消失, 提高手术切除率和彻底切除率, 改善预后, 延长患者的无瘤间期, 使生存率有所提高。其中紫杉联合铂类药物是循证医学研究充分肯定的一线化疗方案^[6-7]。采用紫杉醇联合铂类药物对宫颈癌患者进行先期化疗时, 能有效改善肿瘤细胞对紫杉醇的耐药性, 使紫杉醇发挥杀灭肿瘤细胞的功能, 维持在癌细胞中的有效血药浓度^[8-9]。

第 1 代和第 2 代铂类易在肾脏积聚, 并导致肾脏毒性反应。肾毒性和铂类药物的种类密切关系, 顺铂是铂类药物中能引起较为严重肾毒性的一种类型, 大量的顺铂在体内积累后会导致肾功能不全^[10]。在晚期宫颈癌化疗中使用顺铂治疗的患者, 其肾损伤的发生率超过 25%, 严重影响患者的肾功能。第 3 代代表药物洛铂明显优于顺铂, 对肾脏的损伤性较小^[11], 其主要药理作用为: 具有对肿瘤细胞烷基化作用, 能将肿瘤细胞聚集成团, 并能对肿瘤细胞产生收缩作用, 直至肿瘤细胞自身裂解死亡, 对人类肿瘤细胞系具有一定的细胞毒性作用, 类似于顺铂的肿瘤抑制效果但效果更强, 且对人体正常细胞具有识别保护作用, 不攻击人体正常组织细胞^[12]。洛铂通常不具肾毒性, 一般不需要水化, 但对脱水尿少患者应适当补充水分, 洛铂也没有顺铂常见的神经毒性及耳毒性, 恶心呕吐比顺铂轻。洛铂的剂量限制性毒性为血小板减少, 其发生率与严重程度与卡铂相近, 仅适用于基础血小板在 $100 \times 10^9/L$ 以上的患者, 使用剂量不得超过 50 mg/m^2 , 每 3 周 1 次。用药过程中需严密监测血常规及出血症状, 对原已有出血倾向的患者, 包括活动性溃疡病及癌症病灶有出血危险者, 应慎重考虑或避免使用^[11-12]。在静脉注射后, 血液中的药物浓度维持在基础水平, 血液中几乎没有洛铂的代谢物, 不会随血液循环回流到身体各处组织器官, 具有选择性杀伤作用^[13]。在数小时后, 体内血液循环和血清蛋白结合的总洛铂浓度仅为 2.5%, 这说明洛铂对血液中白细胞、血小板无毒害作用, 血液运输氧能力仍处于正常水平^[14]。当紫杉醇与洛铂进行联合时, 能干扰宫颈癌细胞进行基因表达和传代增殖, 从而不能完成癌细胞基因传递, 导致癌细胞发生异常生理改变, 而发生裂解死亡^[15]。

本研究结果显示, 紫杉醇联合该两种药物对 LACC 患者行先期化疗 3 个疗程, 患者的缓解率、总有效率及血清中相关肿瘤标记物水平化疗前后比较差异无统计学意义, 说明应用紫杉醇联合该两种药物均能杀灭肿瘤细胞, 可抑制癌细胞增殖、生长和表达, 说明应用紫杉醇联合洛铂或顺铂对患者治疗效果相

当。本研究结果还显示,紫杉醇联合洛铂治疗中,患者出现胃肠道反应如恶心呕吐及腹泻的发生率较 B 组明显降低,而血液系统、肝肾功能的影响及周围神经炎等化疗不良反应的发生接近顺铂使用后所产生的药物毒副作用情况。因此 A 组中胃肠道发生的毒副作用较低,不良反应小,能更好地提高患者化疗的依从性及耐受性。本研究还对两组患者生存率进行评价,两组患者均能达到较高的生存率,能对 LACC 宫颈癌患者起到较好的治疗效果。

综上所述,紫杉醇联合洛铂在 LACC 患者术前新辅助化疗中与紫杉醇联合顺铂的治疗效果相当,但是相对毒副作用发生率更低,有利于提高患者的治疗依从性。洛铂作为第 3 代铂类抗肿瘤药物,具有水溶性好,抗瘤谱广,抗肿瘤性强,与其他铂类药物无交叉耐药及毒副作用轻的特点,已经显示出明显优势。由于目前仅在中国市场上,尤其对妇科肿瘤新的适应证研究才刚刚起步,其远期疗效还需要进一步大样本临床随机研究证实。

参考文献

[1] ANGIOLI R, PLOTTI F, MONTERA R, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery followed by chemotherapy in locally advanced cervical cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 127(2):290-296.

[2] WIEBE E, DENNY L, THOMAS G. Cancer of the cervix uteri[J]. *Int J Gynecol Obstet*, 2012, 119(S2):S100-109.

[3] ADACHI S, OGASAWARA T, WAKIMOTO E, et al. Phase I/II study of intravenous nedaplatin and intraarterial cisplatin with transcatheter arterial embolization for patients with locally advanced uterine cervical carcinoma[J]. *Cancer*, 2001, 91(1):74-79.

[4] FERLAY J, SHIN H R, BRAY F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12):2893-2894.

[5] 乔友林. 适宜发展中国家与地区的宫颈癌快速筛查技术的研究及意义[J]. *中华预防医学杂志*, 2015, 49(2):110-111.

[6] GREEN J A, KIRMAN J M, TIERNEY J F, et al. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2001, 358(9284):781-786.

[7] 邓凯贤, 李维丽, 陈春林, 等. I A2~II A2 期宫颈癌主韧带浸润情况调查及危险因素分析[J]. *重庆医学*, 2016, 45(12):1641-1644.

[8] 刘红, 张国楠. 宫颈癌化疗耐药相关问题[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2015, 31(3):198-201.

[9] 刘少晓, 程晓燕, 郑红枫, 等. 紫杉醇联合顺铂新辅助治疗局部晚期宫颈癌的临床疗效及安全性评价[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(6):432-434.

[10] SCHMELAR K M, FRUMORIT M, RAMIREZ P T. Conservative management of early stage cervical cancer: is there a role for less radical surgery? [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 120(3):321-325.

[11] MCKEAGE M J. Lobaplatin: a new antitumour platinum drug[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2001, 10(1):119-128.

[12] ENGLE J B, MARTENS B E, HAHNE J C, et al. Effects of lobaplatin as a single agent and in combination with TRAIL on the growth of triple-negative p53-mutated breast cancers in vitro[J]. *Anticancer Drugs*, 2012, 23(4):426-436.

[13] HOU Y I, YIM M, SUN F, et al. A metabolomics approach for predicting the response to the neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer patients[J]. *Mol Biosyst*, 2014, 10(8):2126-2133.

[14] WANG H, ZHU L, LU W, et al. Clinicopathological risk factors for predicting the response to the neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy in cervical cancer[J]. *World J Surg Oncol*, 2013, 11(1):301.

[15] ZHANG H, PENG W, ZHANG Y. Detection of cell apoptosis in pelvic lymphnodes of patients with cervical cancer after neoadjuvant chemotherapy[J]. *J Int Med Res*, 2014, 42(3):641-650.

(收稿日期:2017-08-24 修回日期:2017-11-26)

(上接第 1634 页)

[9] CHEN S F, ZHOU J H, ZHANG J, et al. Video-assisted thoroscopic solitary pulmonary nodule resection after CT-guided hookwire localization: 43 cases report and literature review[J]. *Surg Endosc Other Interv Tech*, 2011, 25(6):1723-1729.

[10] 张健, 王仲朴, 崔健, 等. CT 引导下微弹簧圈定位在肺小结节楔形切除术中的应用[J]. *医学影像学杂志*, 2016, 26(6):1002-1005.

[11] 熊磊, 许健, 易俊, 等. CT 引导弹簧圈定位在胸腔镜切除孤立肺结节的应用[J]. *东南国防医学*, 2015, 15(4):329-331.

[12] 陈浩, 刘伟, 王宏宇, 等. CT 引导下穿刺注射亚甲蓝定位

在胸腔镜治疗肺部小结节中的应用分析[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(34):6721-6723.

[13] 周银杰, 赵国芳, 沈海波, 等. 术中超声定位在肺小结节胸腔镜手术中的应用[J]. *现代实用医学*, 2016, 28(3):316-317.

[14] 徐春华, 于力克, 王伟, 等. 电视胸腔镜术前超声引导下超细支气管镜联合亚甲蓝定位肺小结节的临床应用[J]. *肿瘤学杂志*, 2017, 23(8):725-727.

[15] 李忠, 杨清杰, 黄晓阳, 等. 3D 数字肺软件在低肺功能储备的多发肺内小结节手术规划中的运用[J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2016, 23(11):1086-1091.

(收稿日期:2017-09-22 修回日期:2017-12-21)