

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.12.016

TP 新辅助化疗方案治疗 Ib- II a 期局部晚期宫颈癌的临床效果观察 *

刘国东¹ 李欣¹ 孟伟旭¹ 任翔² 李嘉航²

(1 沈阳军区联勤部第一分部第三二一医院肿瘤科 吉林 白城 137000; 2 解放军第三军医大学学员旅一营 重庆 400038)

摘要 目的:观察并探讨宫颈癌术前 TP 与 PF 两种新辅助化疗方案的临床效果,优选新辅助化疗方案。方法:将 2008 年 1 月-2010 年 12 月间入选的 91 例 Ib-II a 宫颈癌患者随机分为 A(n=46)、B(n=45)两组,A 组患者子宫切除术予 TP 新辅助化疗方案,B 组予 PF 方案,各 2 个周期,对比化疗结束后两组临床疗效、化疗期间药物毒性反应及术后 2 年内宫颈癌复发率。结果:① A、B 两组总体有效率分别为 89.1%、82.2%,差异不具有统计学意义($P>0.05$),但前者化疗后瘤体直径明显小于 B 组($P<0.05$);② 两组药物毒性反应构成不具有统计学差异($P>0.05$),但 A 组胃肠道反应与肝脏毒性发生率明显低于 B 组($P<0.05$);③ A、B 两组术后 2 年内宫颈癌复发率分别为 2.2%、11.9%,复发率无统计学差异($P>0.05$)。结论:宫颈癌术前 TP 新辅助化疗方案较之 BIP 方案具有比较优势,更具备临床推广价值。

关键词: 宫颈癌;新辅助化疗;顺铂;紫杉醇;疗效

中图分类号: R737.31 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)12-2267-04

Clinical Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy with TP Scheme in Treatment of Local late Stage Ib- II a Cervical Cancer*

LIU Guo-dong¹, LI Xin¹, MENG Wei-xu¹, REN Xiang², LI Jia-hang²

(1 Department of Oncology, Shenyang Military Command No.321 Hospital, Jilin Baicheng, 137000, China;

2 Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

ABSTRACT Objective: The paper is to investigate and explore the clinical effect of cervical cancer underwent TP or PF two kinds of neoadjuvant chemotherapy (NACT), and to prefer the better neoadjuvant chemotherapy scheme. **Methods:** 91 cases from Jan.2008 to Dec.2010 were randomized divided into A (n=46)& B(n=45) group, group A was given TP (DDP +TAX) NACT scheme before radical hysterectomy,group B was given PF (DDP+5-Fu) scheme, and each with 2 treatment cycles, comparison on clinical effect after NACT, drug toxicity and recurrence rate within 2 years after hysterectomy were conducted between 2 groups. **Results:** ① Overall efficiency of A, B group were 89.1%, 82.2% respectively, the difference was not statistically significant ($P>0.05$), but the diameter of tumor of group A after chemotherapy was significantly less than that of group B ($P<0.05$); ② Constitution of drug toxicity of 2 groups was not statistically different ($P>0.05$), but the incidence rate of gastrointestinal reaction & liver toxicity of group A was significantly lower than that of group B ($P<0.05$); ③ Recurrence rates of A & B group within 2 years after surgery were 2.2%, 11.9% respectively, also with no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion:** Neoadjuvant chemotherapy of TP scheme compared with BIP scheme has comparative advantage, and have more clinical value of popularization.

Key words: Cervical cancer; Neoadjuvant chemotherapy; Cisplatin; Paclitaxel; Clinical efficacy

Chinese Library Classification: R737.31 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)12-2267-04

前言

宫颈癌是发病率仅次于乳腺癌的女性恶性肿瘤,早期宫颈癌多通过手术治疗,且手术效果可靠,但对于宫颈局部晚期,肿瘤直径大于 4cm 的患者则相对预后较差^[1]。宫颈癌的新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy,NACT)是指在实施手术或放疗前实施的 2-3 个疗程全身化疗而后再行手术或放射治疗的方法,其目的在于缩小瘤体,减少远处转移机会并提高手术可切除性。近年来,我们对临床宫颈癌术前最常用的两种 NACT 方案效果进行了对比,结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取我院 2008 年 1 月-2010 年 12 月间收治诊断为宫颈癌 Ib-IIa 期并予术前新辅助化疗患者 91 例。年龄 37-58 岁,平均 47.5±9.1 岁。所有患者均经组织病理学确诊,腺癌 11 例,鳞癌 80 例;FIGO 分期 Ib 50 例,IIa 41 例。入选标准:年龄 60 岁以下,Karnofsky(KPS)评分 65 分以上,排除心肝肾功能不全及既往接受放化疗治疗者。所有患者按照入院日期随机分为观察组 A(n=46)、对照组 B(n=45)两组,两组患者在年龄、KPS 评分、病理分型、临床分期、瘤体大小方面未见明显差别,见表 1。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(30872464)

作者简介:刘国东(1980-) 主治医师,男,研究方向:肿瘤内科治疗,电话:15142531830,E-mail: a30319981481@163.com

(收稿日期:2013-06-30 接受日期:2013-07-25)

表 1 两组患者临床资料对比情况一览表(%)

Table 1 Comparison of the clinical data between two groups list (%)

Group	n	Age	KPS	Pathological classification		FIGO		Tumors had the largest diameter (cm)
				adenocarcinoma	Squamous carcinomas	Ib	Ila	
A	46	48.4± 8.3	71.3± 5.2	5(10.9)	41(89.1)	24(52.2)	22(47.8)	4.12± 0.98
B	45	46.2± 9.5	73.4± 6.4	6(13.3)	39(86.7)	26(57.8)	19(42.2)	4.25± 1.04
t/x ²	-	1.175	1.716	0.271		0.289		0.613
P	-	0.243	0.090	0.602		0.591		0.541

1.2 新辅助化疗方案

所有患者治疗前均签订知情同意书并获得医院医学伦理委员会同意。A组:采用TP(顺铂+紫杉醇)化疗方案。具体为:顺铂(DDP)70mg/m² 静脉滴注,第1天;采用紫杉醇(TAX)135mg/m² 3小时内静脉滴注,第1天。在使用紫杉醇静脉滴注前12h、6h各口服地塞米松20mg,静滴前30min西咪替丁300mg(静推,非那根25mg肌注)、苯海拉明50mg(口服)。21天为一周期,化疗2个周期。

B组:采用PF(顺铂+5-氟尿嘧啶)化疗方案。具体为顺铂(DDP)70mg/m² 静脉滴注,第1天;5-氟尿嘧啶(5-Fu)2400mg/m² 96小时内持续泵入。化疗周期同观察组。两组患者化疗后2-4周,经检查判定宫颈肿物消退满意、宫旁组织无浸润后行广泛性全子宫切除并盆腔淋巴结清扫术。

1.3 观察指标

临床疗效:患者2程新辅助化疗结束后2周,通过三合诊检查确定宫颈局部肿块及宫旁变化情况。并参照WHO标准评价临床疗效。临床完全缓解(CR):治疗后临床检查肿瘤完全消失;部分缓解(PR):肿瘤体积缩小50%及以上;稳定(SD):肿瘤体积缩小50%以下或未增大超过25%;疾病进展(PD):肿瘤体

积增大超过25%以上或出现新病灶;总有效例数=CR例数+PR例数。

毒副反应:参照NCI-CTC 3.0版标准评价治疗期间化疗药物毒副反应。0度(无反应),I度(轻度反应),II度(中度可耐受),III度(中度不可耐受),IV度(有严重并发症)。

临床预后:随访并比较术后24个月内存活率与复发率。

1.4 统计学方法

计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,平均数比较采用t检验,构成比较采用 χ^2 检验或fisher精确概率法,临床疗效比较采用Wilcoxon-W秩和检验,所有数据经SPSS17.0软件进行统计学处理,P<0.05视为差别有统计学意义。

2 结果

2.1 临床效果

两组辅助化疗期间均未出现死亡病例,两组患者化疗结束后瘤体明显缩小,临床症状改善;A组患者化疗后瘤体直径明显小于B组,且差异具有统计学意义(P<0.05);A组总体有效率高于B组,但两组临床疗效构成与总体有效率无统计学差异,见表2。

表 2 两组患者新辅助化疗后临床效果对比情况

Table 2 Comparison of the clinical effects between two groups after neoadjuvant chemotherapy

Group	n	Tumors had the largest diameter (cm)	Curative effect(%)				The total effective cases (%)
			CR	PR	SD	PD	
A	46	2.82± 0.75	5(10.9)	36(78.3)	4(8.7)	1(2.2)	41(89.1)
B	45	3.17± 0.83	4(8.9)	33(73.3)	5(11.1)	3(6.7)	37(82.2)
t/Z/x ²	-	2.109		-0.905			0.887
P	-	0.038		0.365			0.346

2.2 药物毒性反应

两组辅助化疗期间不良反应多以I-III级骨髓抑制、胃肠反应、肝功能损害与神经毒性为主,未见IV级不良反应。对重度胃肠道反应患者予托烷司琼治疗,骨髓抑制患者予重组人粒细胞集落刺激因子,对II度以上肝损害患者予还原性谷胱甘肽保肝等,经过对症治疗上药物毒性反应明显减轻。两组各不良反应级别构成不具有统计学差异,但A组胃肠道反应与肝损害发生率明显低于B组,且差异具有统计学意义(P<0.05)。

2.3 术后2年内预后

91例患者中除4例新辅助化疗无效而改行体外放疗后再

行手术外,其余87例均在新辅助治疗后行广泛性全子宫切除并盆腔淋巴结清扫术,手术切除率为100%。术后随访2年,随访率100%,均未出现死亡病例;A组术后2年内1例阴道残端复发,复发率2.2%,B组术后5例盆腔复发,复发率11.9%,两组术后2年复发率无统计学差异(fisher p=0.102)。

3 讨论

早期宫颈癌行广泛性全子宫切除并盆腔淋巴结清扫术,术后疗效可靠。但对于局部晚期宫颈癌患者,由于瘤体较大、肿瘤周围组织浸润、淋巴结转移等因素,预后相对较差。在局部晚期

表 3 两组患者新辅助化疗期间药物毒副反应发生情况(%)
Table 3 Comparison of the adverse reaction between two groups (%)

Adverse reaction	Level	A(n1=46)	B(n2=45)	Z/ χ^2	p
Bone marrow suppression	I	14(46.7)	11(29.7)	-1.265	0.206
	II	11(36.7)	18(48.6)		
	III	5(16.7)	8(21.6)		
	Total	31(67.4)	37(82.2)	0.269	0.104
Gastrointestinal reaction	I	14(41.2)	10(23.8)	1.262	0.207
	II	13(38.2)	22(52.4)		
	III	7(20.6)	10(23.8)		
	Total	34(73.9)	42(93.3)	6.232	0.013
Hepatic function damage	I	9(47.4)	11(39.3)	-0.697	0.486
	II	8(42.1)	12(42.9)		
	III	2(10.5)	5(17.9)		
	Total	19(41.3)	28(62.2)	3.986	0.046
Neurotoxicity	I	14(53.8)	10(58.8)	-0.511	0.609
	II	10(38.5)	7(41.2)		
	III	2(7.7)	0(0.0)		
	Total	26(56.5)	17(37.8)	3.206	0.073

宫颈癌术前给予部分治疗,使宫颈局部肿物缩小,对于提高手术可切除性以及改善预后具有至关重要的作用。术前给予体外大野放疗虽可很好的控制宫颈局部肿瘤,起到消瘤的作用,但是因为放疗可使盆腔组织充血,增加手术难度与风险,对于年龄小于45岁拟保留卵巢的患者,因为放疗可使卵巢丧失功能也无法选择。相比之下根治术前应用NACT既可以缩小原发病灶降低肿瘤TNM分期;杀灭微小转移灶,降低淋巴结转移概率,为无法实施手术患者争取到行广泛子宫切除的机会,改善预后,提高长期生存率,又可以减少盆腔组织充血,减少术中出血、术后感染等手术风险,同时可以不影响卵巢功能,从而实现保留卵巢,减少术后出现更年期症候群的机会。

目前宫颈癌术前的NACT方案中,常用的以铂类药物为基础的方案有TP、PF、TIP (TAX+IFO+DDP)、TEP(TAX+EPI+DDP)等,尤以前两种方案应用最为广泛^[46]。何杨^[7]等报道PF方案的患者耐受性较好。国内刘会玲^[8]等通过TP方案对28例II a-II b宫颈癌患者进行术前3个周期的新辅助化疗,总体有效率为82.1%。两方案有效率相近。钟倩^[9]对TP、BIP、PF(DDP+5-FU)三种NACT在宫颈癌治疗中近期疗效进行了对比,三种方案有效率分别为93.8%、88.6%、82.4%;任江虹^[10]对53例局部晚期宫颈癌患者分组采用TP、BIP两种新辅助化疗方案,后者2年内复发率为20%(6/30),前者无复发病例。本组资料TP方案总体有效率(89.1%)高于PF(82.2%)方案,且2年内复发率及联合用药的药物毒性反应低于PF方案,结果与上述研究结果相近。

TP方案涵盖国际上公认的治疗乳腺癌、宫颈癌等女性恶性肿瘤的两种一线药物^[11]。Park DC^[12]报道以顺铂为基础的同步放化疗可使中晚期宫颈癌患者的死亡率下降40%、复发率下降50%。DDP主要靶点是增生细胞的DNA,与癌细胞DNA上碱基结合,形成铂化加合物,使DNA分子链内和链间交叉键联,抑制肿瘤细胞DNA的合成及修复。有报道^[13]在I期子宫颈癌

的NACT中,单药使用DDP的有效率为84.0%,在转移病例中有效率为25.0%。TAX是一种新的抗微管药物,通过选择性地与微管蛋白亚基N-末端第31位氨基酸结合,形成稳定的微管束,使微管在有丝分裂时不能形成纺锤体,从而阻滞肿瘤细胞的有丝分裂,将增殖期的肿瘤细胞阻滞在G和M期,减小病灶的生长;同时还能促进乏氧细胞再氧合,诱导肿瘤细胞的凋亡。由于疗效可靠,近年来TAX广泛应用于乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌及肺癌、食管癌的化疗^[14-20]。本组资料中,TP方案总体有效率为89.1%,2个化疗疗程结束后,瘤体明显缩小,均达到手术切除标准,且手术切除率为100%,术后2年内仅有1例患者复发,因而临床效果值得肯定。

综上所述,宫颈癌的NACT中,TP方案较之PF方案临床疗效更为明确,化疗中药物毒性反应与根治术后2年内复发率均较低,因而具备比较优势,更适合临床推广。

参考文献(References)

- [1] 林冰, 陈惠芳, 岑慕贞. 新辅助化疗加手术和同期放化疗治疗宫颈癌的疗效比较[J]. 中国基层医药, 2007, 14(10): 1665-1666
Bing Lin, Chen Hui-fang, Cen Mu-zhen. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery and the radiation and chemotherapy to treat cervical cancer curative effect comparison [J]. Journal of Chinese basic medicine, 2007, 14(10): 1665-1666
- [2] Noh JM, Park W, Kim YS, et al. Comparison of clinical outcomes of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in uterine cervical cancer patients receiving surgical resection followed by radiotherapy: A multicenter retrospective study (KROG 13-10)[J]. Gynecol Oncol, 2014, 132(3): 618-623
- [3] Lanowska M, Mangler M, Speiser D, et al. Radical Vaginal Trachelectomy After Laparoscopic Staging and Neoadjuvant Chemotherapy in Women With Early-Stage Cervical Cancer Over 2 cm: Oncologic, Fertility, and Neonatal Outcome in a Series of 20 Patients[J]. Int J Gynecol Cancer, 2014, 24(3): 586-593

- [4] 成荣杰, 付艳. 新辅助化疗在宫颈癌治疗中的研究现状[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(3): 352-354
Cheng Rong-jie, Yan Fu. Neoadjuvant chemotherapy on cervical cancer [J]. The research status of practical medical journal, 2010, 26(3): 352-354
- [5] 张秀敏. 宫颈癌术前新辅助化疗的疗效观察 [J]. 临床合理用药杂志, 2012, 5(1C): 56
Zhang Xiu-min. Curative effect observation of preoperative neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer [J]. Journal of clinical rational drug use, 2012, 5 (1c): 56
- [6] 范佳颖, 董晶, 叶明. 新辅助化疗对 I B 2 - I I B 期宫颈癌近期疗效的观察[J]. 现代生物医学进展, 2011, 11(15): 2877-2880
Fan Jia-ying, Dong Jing, Ye Ming. Neoadjuvant chemotherapy on cervical cancer in the near future curative effect of I B, 2 a I I B observation[J]. Progress in Modern biomedicine, 2011, (15): 2877-2880
- [7] 何杨, 彭玉珍, 郭祖峰, 等. PF 方案与 FAP 方案一线治疗进展期胃癌的临床观察[J]. 皖南医学院学报, 2012, 31(1): 27-30
He Yang, Peng Yu-zhen, Guo Zhu-feng, et al. PF solutions and FAP first-line treatment of advanced gastric cancer clinical observation[J]. Journal of southern anhui medical college, 2012, 31(1): 27-30
- [8] 刘会玲, 杨毓琴, 糜若然, 等. 不同剂量紫杉醇联合顺铂新辅助化疗在宫颈癌的应用[J]. 实用妇产科杂志, 2008, 24(6): 350-352
Liu Hui-ling, Yang Yu-qin, Mi Ruo-ran. Different doses of paclitaxel combined with cisplatin, the application of neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer [J]. Practical journal of obstetrics and gynecology, 2008, 24 (6): 350-352
- [9] 钟倩, 刘婉敏, 练晓勤. 三种新辅助化疗在宫颈癌治疗中近期作用的比较[J]. 中国医师进修杂志, 2010, 33(30): 23-24
Zhong Qian, Liu Wan-min, Lian Xiao-qin. Three kinds of neoadjuvant chemotherapy on cervical cancer treatment in recent work comparison[J]. Chinese journal of physician education, 2010(30): 23-24
- [10] 任江虹. PT 与 BIP 新辅助化疗方案对局部晚期宫颈癌的疗效观察[J]. 中国实用医刊, 2011, 38(4): 61-62
Ren Jiang-hong. PT and BIP neoadjuvant chemotherapy on locally advanced cervical cancer clinical observation[J]. China should, 2011, 38(4): 61-62
- [11] 任锦霞, 王小虎, 赵林. 紫杉醇 + 顺铂同步放化疗治疗局部中晚期宫颈癌的临床观察[J]. 兰州大学学报(医学版), 2009, 35(2): 54-57
Ren Jin-xia, Wang Xiao-hu, Zhao Lin. Paclitaxel + cisplatin synchronous put the clinical observation of treating local middle-late cervical cancer [J]. Journal of lanzhou university (medical edition), 2009, 35(2): 54-57
- [12] Park DC, Kim JH, Lew YO, et al. Phase II trial of neoadjuvant paclitaxel and cisplatin in uterine cervical cancer[J]. Gynecol Oncol, 2004, 92(1): 59
- [13] 任洪波, 伍红英, 包中会, 等. 同步放化疗和新辅助化疗治疗 II B-III B 期子宫颈癌的疗效分析 [J]. 肿瘤研究与临床, 2009, 21(3): 185-187
Ren Hong-bo, Wu Hong-ying, Bao Zhong-hui, et al. New chemoradiation and adjuvant chemotherapy treatment II B-III B period curative effect analysis of cervical cancer [J]. Journal of cancer research and clinical, 2009, 21(3): 185-187
- [14] 杨帆, 王希成, 丁颖, 等. 三维适形放疗联合多西紫杉醇同期化疗治疗老年局部晚期非小细胞肺癌临床研究[J]. 重庆医学, 2010, 18(1): 90-92
Yang Fan, Wang Xi-cheng, Ding Ying, et al. Three dimensional conformal radiotherapy combined with docetaxel chemotherapy treatment over the same old locally advanced non-small cell lung cancer clinical research [J]. Journal of chongqing medicine, 2010, 19(1): 90-92
- [15] 汪建平, 丁卫星, 邓艳红, 等. FOLFOX 方案联合放疗的新辅助治疗在低位直肠癌中的临床多中心研究 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2008, 11(2): 116-118
Wang Jian-ping, Ding Wei-xing, Deng Yan-hong, et al. FOLFOX scheme combined radiotherapy of neoadjuvant therapy in low rectal cancer in clinical multi-center study [J]. Journal of gastrointestinal surgery, 2008, 11(2): 116-118
- [16] 郑伟, 吴丽娜, 吴荣, 等. 多西他赛联合放疗治疗 III 期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(18): 1424-1425
Zheng Wei, Wu Li-na, Wu Rong, et al. He sai adjuvant radiotherapy treatment III dorsey stage non-small cell lung cancer clinical observation of [J]. Chinese journal of cancer prevention and control, 2006, 13 (18): 1424-1425
- [17] 廖国清, 刘鹏辉, 曲怡梅, 等. 多西他赛联合顺铂化疗与三维适形放疗同步治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中国肿瘤临床, 2008, 35(22): 1269-1272
Liao Guo-qing, Liu Peng-hui, Qu Yi-mei, et al. More than west he match joint synchronization cisplatin chemotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy for the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer clinical research [J]. Journal of Chinese clinical oncology, 2008, 35(22): 1269-1272
- [18] 应中鹏, 陈卫军, 梁晓东, 等. 三维适形放疗治疗非小细胞型肺癌的临床疗效观察[J]. 中国初级卫生保健, 2009, 23(8): 119-120
Ying Shen-peng, Chen Wei-jun, Liang Xiao-dong, et al. Three dimensional conformal radiation therapy treatment the clinical effect of the treatment of non-small cell lung cancer [J]. Chinese primary health care, 2009, 23(8): 119-120
- [19] 王静, 王平, 鹿青松, 等. 非小细胞肺癌三维适形放疗放射性肺损伤临床及剂量学因素分析 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2009, 18(6): 448-450
Wang Jing, Wang Ping, Pang Qing-song, et al. Non-small cell lung cancer with three-dimensional conformal radiation therapy clinical dosimetry and factors analysis of radioactive lung injury [J]. Chinese journal of radiation oncology, 2009, 19(6): 448-450
- [20] 王希成, 丁颖, 张帆. 三维适形放疗联合每周多西紫杉醇治疗局部晚期非小细胞肺癌[J]. 中山大学学报, 2009, 30(3s): 128-131
Wang Xi-cheng, Ding Ying, Zhang Fan. Three-dimensional conformal radiotherapy combined with weekly docetaxel treatment for locally advanced non-small cell lung cancer[J]. Journal of sun yat-sen university, 2009, 30(3 s): 128-131