

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.24.012

紫杉醇联合卡铂化疗同步调强适形放疗治疗 晚期宫颈癌临床研究*

朱必胜¹, 肖秋菊¹, 韩琦¹, 舒诚荣¹, 曾波航²

(1. 湖北省咸宁市中心医院·湖北科技学院第一附属医院肿瘤科, 湖北 咸宁 437100; 2. 广州医科大学附属第二医院·第二临床学院肿瘤科, 广东 广州 510260)

摘要:目的 探讨紫杉醇联合卡铂化疗同步调强适形放疗治疗Ⅲ~Ⅳ期宫颈癌的临床疗效。方法 选择咸宁市中心医院2013年3月至2014年12月收治的宫颈癌患者97例,按随机数字表法分为对照组(48例)和治疗组(49例)。对照组患者给予调强适形放疗,治疗组患者给予紫杉醇联合卡铂化疗同步调强适形放疗,两组均连续治疗4个疗程。结果 治疗组的总有效率为79.59%,明显高于对照组的47.92%($\chi^2=10.548$, $P=0.001<0.05$);治疗组患者的3年生存率明显高于对照组患者(75.51%比47.92%),远处转移率和局部复发率均明显小于对照组患者(4.08%比22.92%, 8.16%比31.25%, $P<0.05$);治疗后,两组患者的认知功能、躯体功能、自觉功能、情绪功能及社会功能评分均明显升高,且治疗组明显高于对照组($P<0.05$);治疗后,两组患者的CD3⁺, CD4⁺及CD4⁺/CD8⁺均明显降低,且治疗组明显高于对照组($P<0.05$),CD8⁺均明显升高,且治疗组明显低于对照组($P<0.05$);两组患者的胃肠道反应、骨髓抑制的发生率均无明显差异($P>0.05$)。结论 紫杉醇联合卡铂化疗同步调强适形放疗治疗Ⅲ~Ⅳ期宫颈癌的近期和远期疗效均较好,能明显改善患者的生活质量,且对机体免疫功能影响较小,不良反应较轻,值得临床推广。

关键词:紫杉醇;卡铂;化学治疗;调强适形放射治疗;宫颈癌;疗效;生活质量;免疫功能

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)24-0040-04

Clinical Study on Paclitaxel Combined with Carboplatin Chemotherapy and Intensity Modulated Radiation Therapy in the Treatment of Advanced Cervical Cancer

Zhu Bisheng¹, Xiao Qiuju¹, Han Qi¹, Shu Chengrong¹, Zeng Bohang²

(1. Department of Oncology, Xianning Central Hospital, The First Affiliated Hospital of Hubei University of Science and Technology, Xianning, Hubei, China 437100; 2. Department of Oncology, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, The Second Clinical College, Guangzhou, Guangdong, China 510260)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of paclitaxel combined with carboplatin chemotherapy and intensity modulated radiation therapy(IMRT) in the treatment of stage III-IV cervical cancer. **Methods** Totally 97 patients with cervical cancer admitted to Xianning Central Hospital from March 2013 to December 2014 were selected and divided into the control group(48 cases) and the treatment group(49 cases) according to the random number table method. The control group was treated with IMRT, while the treatment group was treated with paclitaxel combined with carboplatin chemotherapy and IMRT. The two groups were treated for 4 consecutive courses. **Results** The total effective rate of the treatment group was 79.59%, which was significantly higher than 47.92% of the control group($\chi^2=10.548$, $P=0.001<0.05$). The 3-year survival rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group(75.51% vs. 47.92%), but the long-term metastasis rate and local recurrence rate of the treatment group were significantly lower than those of the control group(4.08% vs. 22.92%, 8.16% vs. 31.25%, $P<0.05$). After treatment, the scores of cognitive function, physical function, conscious function, emotional function and social function in the two groups were significantly increased, and those of the treatment group were significantly higher than those of the control group($P<0.05$). After treatment, the levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in the two groups were significantly decreased, and those in the treatment group were significantly higher than those in the control group($P<0.05$), the levels of CD8⁺ in the two groups were significantly increased, but that in the treatment group was significantly lower than that in the control group($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence rates of gastrointestinal reaction and myelosuppression between the two groups($P>0.05$). **Conclusion** Paclitaxel combined with carboplatin chemotherapy and IMRT in the treatment of stage III-IV cervical cancer has good short-term and long-term effect, it can significantly improve the quality of life of patients, and has less impact on the immune function of the body, it has less adverse reactions, which is worthy of clinical promotion.

Key words: paclitaxel; carboplatin; chemotherapy; intensity modulated radiation therapy; cervical cancer; curative effect; quality of life; immune function

宫颈癌首发部位在宫颈,随着肿瘤的进展会扩散至肝脏、肺部、骨骼等部位,我国的发病率位于女性肿瘤第

2位,5年生存率不到50%^[1]。其发病已明确与人乳头状瘤病毒(HPV)感染相关,HPV筛查能有效提高宫颈癌

*基金项目:湖北省自然科学基金重点类项目[2015CFB412]。

第一作者:朱必胜,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为肿瘤微环境在肿瘤中的作用,(电子信箱)zgyy65421@126.com。

表1 两组患者一般资料比较

组别	年龄($\bar{X} \pm s$, 岁)	肿瘤临床分期(例)			肿瘤分型(例)		
		Ⅲa期	Ⅲb期	Ⅳa期	腺癌	腺鳞癌	鳞癌
对照组($n=48$)	55.10 $\pm$ 4.69	16	19	13	19	8	21
治疗组($n=49$)	56.25 $\pm$ 5.18	15	22	12	22	9	18
t/χ^2 值	1.145		0.281			0.499	
P 值	0.127		0.869			0.779	

的检出率,但临床能坚持定期严格筛查者很少,发病初期并无明显的临床症状,对于内生型患者早期发现更加困难,临床确诊时大多数已进展到中晚期,错过了最佳手术治疗时期^[2-3]。目前,临床治疗宫颈癌主要采用放射治疗(简称放疗)和手术治疗,但疗效均不明显,尤其在微小转移灶的控制方面效果更差^[4]。据报道,在放疗过程中给予化学治疗(简称化疗)药物,能发挥增敏作用^[5]。本研究中探讨了紫杉醇联合卡铂化疗同步调强适形放疗治疗Ⅲ~Ⅳ期宫颈癌的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合第6版《妇产科学》宫颈癌的诊断标准^[6];经病理学检查确诊;临床分期为Ⅲ~Ⅳ期;年龄30~70岁。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属签署知情同意书。

排除标准:预计生存期不足6个月;其他恶性肿瘤;宫颈转移性癌;严重心、肝、肾等疾病;化疗禁忌证;精神障碍;妊娠期、哺乳期。

病例选择与分组:选取咸宁市中心医院2013年3月至2014年12月收治的宫颈癌患者97例。按随机数字表法分为对照组(48例)和治疗组(49例),两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者均给予调强适形放疗:采用CT扫描,扫描范围为第二腰椎下缘至闭孔下缘5cm,层厚为3mm,扫描后按CT图像勾画大体肿瘤靶区(GTV),肿瘤临床靶区(CTV)为腹主动脉分叉至闭孔下缘,且单独对受浸宫旁组织勾画出低危临床靶区(CTV2),然后在计划靶区(PTV)基础上外扩0.5cm勾画出正常组织;GTV的照射剂量为50.4~56Gy,CTV2的照射剂量为56~60Gy,全盆淋巴引流区的照射剂量为50.4Gy,外照射剂量达40Gy后进行后装治疗,每次6~7Gy,总剂量达30~42Gy。治疗组患者在此基础上给予紫杉醇联合卡铂化疗,紫杉醇注射液(辰欣药业股份有限公司,国药准字H20057404,规格为每支30mg)静脉滴注,剂量为135mg/m²,滴注前口服西咪替丁片(福建古田药业有限公司,国药准字H35020073,规格为每片200mg)

300mg和苯海拉明片(山西太原药业有限公司,国药准字H14022436,规格为每片25mg)50mg,滴注前12h和滴注前6h口服地塞米松片(广东南国药业有限公司,国药准字H44024618,规格为每片0.75mg)3.75mg;注射用卡铂(齐鲁制药有限公司,国药准字H10920028,规格为每支0.1g)静脉注射,300mg/m²。化疗3周为1个疗程,两组均连续治疗4个疗程。

1.3 观察指标及疗效判定标准

近期疗效^[7]:完全缓解,尿频尿急、阴道出血、肛门坠胀、便血、盆腔疼痛、下肢水肿等临床症状完全缓解,肿瘤病变完全消失;部分缓解:前述临床症状有所缓解,肿瘤病灶直径减小50%以上;稳定:前述临床症状无明显改善,肿瘤病灶直径减小25%~50%;前述临床症状无改善甚至加重,或有新病灶出现。总有效=完全缓解+部分缓解。

远期疗效:疗程结束后,随访3年,记录并比较两组患者的3年生存率、远处转移率和局部复发率。

生活质量:采用生活质量(QOL)量表评价,比较两组患者治疗前后的生活质量改善情况。QOL量表包括认知功能、躯体功能、自觉功能、情绪功能及社会功能5个维度,每个维度满分为100分,评分越高表示生活质量越好^[8]。

免疫功能:分别于治疗前后采集患者静脉血各5mL,加肝素抗凝,置2~8℃冰箱中保存。采用贝克曼CytoFLEX流式细胞仪检测外周血CD₃⁺,CD₄⁺,CD₈⁺,计算CD₄⁺/CD₈⁺。

不良反应:记录治疗过程中的胃肠道反应、骨髓抑制等不良反应的发生情况。依据世界卫生组织(WHO)抗肿瘤药物急性与亚急性不良反应评价标准分级,由轻到重分为0~Ⅳ级。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计数资料以百分率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

3 讨论

目前,单纯放疗和手术对Ⅰ~Ⅱ期宫颈癌疗效较好,

表2 两组患者 QOL 量表评分比较 ($\bar{X} \pm s$, 分)

组别	认知功能		躯体功能		自觉功能		情绪功能		社会功能	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 ($n=48$)	33.19 $\pm$ 3.02	50.83 $\pm$ 3.85*	16.57 $\pm$ 2.72	23.04 $\pm$ 3.26*	43.30 $\pm$ 4.21	55.29 $\pm$ 5.02*	24.01 $\pm$ 3.85	31.37 $\pm$ 4.12*	20.14 $\pm$ 3.20	31.34 $\pm$ 3.89*
治疗组 ($n=49$)	33.75 $\pm$ 3.41	62.34 $\pm$ 4.11*	16.82 $\pm$ 3.04	30.12 $\pm$ 4.16*	43.19 $\pm$ 4.34	67.81 $\pm$ 5.31*	24.32 $\pm$ 3.93	39.05 $\pm$ 4.83*	20.85 $\pm$ 3.39	40.03 $\pm$ 4.05*
t 值	0.856	14.228	0.427	9.317	0.127	11.928	0.392	8.417	1.060	10.774
P 值	0.197	0.000	0.335	0.000	0.450	0.000	0.348	0.000	0.146	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。表3同。

表3 两组患者免疫功能相关指标比较 ($\bar{X} \pm s$)

组别	CD ₃ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ (%)		CD ₈ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 ($n=48$)	50.31 $\pm$ 3.11	36.18 $\pm$ 2.35*	39.02 $\pm$ 3.17	29.97 $\pm$ 2.13*	40.23 $\pm$ 6.38	50.80 $\pm$ 8.26*	0.97 $\pm$ 0.11	0.59 $\pm$ 0.06*
治疗组 ($n=49$)	49.97 $\pm$ 3.46	44.71 $\pm$ 2.63*	38.91 $\pm$ 3.05	34.47 $\pm$ 2.40*	41.39 $\pm$ 7.25	47.88 $\pm$ 5.18*	0.94 $\pm$ 0.13	0.72 $\pm$ 0.09*
t 值	0.509	16.832	0.174	9.760	0.836	2.090	1.226	8.353
P 值	0.306	0.000	0.431	0.000	0.405	0.039	0.112	0.000

表4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	胃肠道反应					骨髓抑制				
	I级	II级	III级	IV级	合计	I级	II级	III级	IV级	合计
对照组 ($n=48$)	8(16.67)	4(8.33)	3(6.25)	1(2.08)	16(33.33)	9(18.75)	6(12.50)	3(6.25)	1(2.08)	19(39.58)
治疗组 ($n=49$)	8(16.33)	3(6.12)	2(4.08)	0(0)	13(26.53)*	8(16.33)	5(10.20)	2(4.08)	1(2.04)	16(32.65) [△]

注:与对照组比较, $\chi^2=0.535$,* $P=0.464>0.05$; $\chi^2=0.505$,[△] $P=0.477>0.05$ 。

表5 两组患者近期疗效比较[例(%)]

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效
对照组 ($n=48$)	11(22.92)	12(25.00)	18(37.50)	7(14.58)	23(47.92)
治疗组 ($n=49$)	19(38.78)	20(40.82)	9(18.37)	1(2.04)	39(79.59)*

注:与对照组比较, $\chi^2=10.548$,* $P=0.001<0.05$ 。

表6 两组患者远期疗效比较[例(%)]

组别	3年生存情况	远处转移	局部复发
对照组 ($n=48$)	23(47.92)	11(22.92)	15(31.25)
治疗组 ($n=49$)	37(75.51)	2(4.08)	4(8.16)
χ^2 值	7.825	7.412	8.205
P 值	0.005	0.007	0.004

而对Ⅲ~Ⅳ期宫颈癌的临床疗效较差^[9]。晚期宫颈癌的治疗主要参考美国癌症研究会推荐的同步放化疗方案,在持续放疗期间同时给予化疗,放疗能增加癌细胞对化疗药物的吸收,故放疗和化疗药物有协同增效作用,能明显减小肿瘤体积、提高患者的生存率^[10-11]。调强适形放疗相比传统放疗,能有效控制不同强度射线在照射野的分布,从而产生不同剂量的梯度,降低肿瘤临近区域的受照剂量,增加肿瘤靶区的照射剂量^[12]。卡铂为细胞周期非特异性抗肿瘤药物,能破坏肿瘤细胞的DNA分子,从而阻止肿瘤细胞的生长,发挥抗肿瘤作用^[13]。紫杉醇为提取自红豆杉的抗癌药物,通过促进微管聚合、阻止已聚合微管的解离来阻碍肿瘤细胞的增生,抑制肿瘤细胞增殖^[14]。

本研究结果显示,治疗组的总有效率明显高于对照组($P<0.05$),患者3年生存率明显高于对照组($P<0.05$),远处转移率和局部复发率均明显低于对照组($P<0.05$),提示紫杉醇联合卡铂化疗同步调强适形放疗治疗Ⅲ~Ⅳ期宫颈癌的近期疗效和远期疗效均较好。同步放化疗能延长生存时间,提高生存率,还能有效控制肿瘤的转移,降低肿瘤的复发率^[15]。两组患者治疗后认知功能、躯体功能、自觉功能、情绪功能及社会功能评分均明显高于治疗前,且治疗组患者明显高于对照组患者,差异均有统计学意义($P<0.05$),提示紫杉醇联合卡铂化疗同步调强适形放疗能明显改善Ⅲ~Ⅳ期宫颈癌患者的生活质量。这可能是由于此方案能减小放化疗剂量,从而减轻对机体的损伤,另外,卡铂还能经肾小球过滤或肾小球分泌,也能减小对机体的损伤^[16]。治疗后,两组患者的CD₃⁺,CD₄⁺,CD₄⁺/CD₈⁺均明显降低,且治疗组明显高于对照组($P<0.05$),CD₈⁺均明显升高,且治疗组明显低于对照组($P<0.05$),提示此方案治疗Ⅲ~Ⅳ期宫颈癌对患者机体免疫功能影响较小。CD₃⁺是成熟T细胞表面的标志分子,可反映T细胞的数目和整体功能;CD₄⁺是辅助性T细胞表面的标志分子,而CD₈⁺是细胞毒性T细胞表面的标志分子,CD₄⁺/CD₈⁺反映细胞的免疫应答情况^[17]。紫杉醇联合卡铂化疗同步调强适形放疗有可能参与到宫颈癌患者的免疫应答环节,调节细胞免疫功能,对机体的免疫功能影响较小^[18]。另外,两