

伊立替康联合顺铂同步放化疗治疗中晚期 宫颈癌的疗效对照研究

赵林, 张春林

(甘肃省肿瘤医院, 甘肃 兰州, 730050)

摘要: **目的** 探讨伊立替康联合顺铂同步放化疗治疗Ⅱb~Ⅳa期宫颈癌的安全性和有效性。**方法** 将64例中晚期宫颈癌患者随机分为对照组和实验组, 每组32例。对照组给予常规放射治疗, 实验组在此基础上再给予伊立替康/顺铂同步化疗。比较2组的肿瘤控制或消退、肿瘤细胞增殖或凋亡情况以及毒副作用。**结果** 实验组的局部控制率为84.38%, 明显高于对照组的62.50% ($P < 0.05$); 实验组肿瘤体积消退50%所需的时间(T_{50})为(10.41 ± 3.05) d, 明显短于对照组的(14.85 ± 3.20) d ($P < 0.05$); 实验组治疗后的PCNA水平明显低于对照组 ($P < 0.05$); 实验组治疗后的A-LI水平明显高于对照组 ($P < 0.05$); 实验组的迟发性腹泻、恶心、呕吐的发生率高于对照组 ($P < 0.05$), 其他毒副作用相当。**结论** 伊立替康联合顺铂同步放化疗治疗Ⅱb~Ⅳa期宫颈癌可提高肿瘤局部控制率, 促进癌细胞凋亡和肿瘤消退, 且不会明显增加毒副反应。

关键词: 宫颈癌; 伊立替康; 顺铂; 同步放化疗

中图分类号: R 737.33 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2013)21-122-03 **DOI:** 10.7619/jcmp.201321036

Comparative study on radiotherapy between irinotecan and cisplatin concurrent chemotherapy for 64 patients with advanced cervical cancer

ZHAO Lin, ZHANG Chunlin

(Gansu Tumor Hospital, Langzhou, Gansu, 730050)

ABSTRACT: Objective To investigate the safety and effectiveness of irinotecan and cisplatin concurrent chemotherapy in the treatment of advanced cervical cancer. **Methods** Sixty-four patients were randomly divided into two groups. The control group ($n = 32$) was treated with conventional radiotherapy, and the experimental group ($n = 32$) was given irinotecan/cisplatin concurrent chemotherapy. The tumor control or regression, tumor cell proliferation or apoptosis, and adverse reactions in two groups were observed and compared. **Results** The total tumor control rate was 84.38% in the experimental group, the total tumor control rate was 62.50% in the control group, so the experimental group was significantly higher than the control group ($P < 0.05$). T_{50} (10.41 ± 3.05) d in the experimental group was significantly shorter than the control group (14.85 ± 3.20) d ($P < 0.05$). The PCNA after treatment in the experimental group was lower than the control group, and the A-LI after treatment in the experimental group was higher than the control group ($P < 0.05$). The adverse reactions incidence of delayed diarrhea, nausea, vomiting, in the experimental group was higher than the control group ($P < 0.05$), and other adverse reactions in two groups showed no significant difference. **Conclusion** Irinotecan/cisplatin concurrent chemotherapy in the treatment of advanced cervical cancer can improve local tumor control rate, promote cancer cell apoptosis and tumor regression, with no obvious increase in toxicity.

KEY WORDS: cervical cancer; irinotecan; cisplatin; concurrent chemotherapy

宫颈癌是一种由高危型人乳头瘤病毒持续感染所引起的女性生殖道恶性肿瘤, 居妇科常见恶

性肿瘤中的第2位^[1]。早期宫颈癌多主张手术治疗^[2], 其5年存活率最高可达约75%。然而, 中

晚期宫颈癌会累及宫旁组织和扩散转移至邻近器官,不宜施行根治性手术,临床上常采用放射疗法或同步放化疗。由于放射疗法不可避免会产生全身反应(乏力、厌食、恶心、呕吐)、皮肤反应(渗液、糜烂)、黏膜反应(直肠炎、膀胱炎)等毒副作用,致使患者难以耐受而无法顺利完成放疗,因此同步使用高效低毒的化疗药物对放疗增敏^[3]是成功治疗的关键。本院采用伊立替康联合顺铂同步放化疗治疗 II b~IV a 期宫颈癌,取得了较满意的疗效,现报告如下。

1 资料与方法

选择 2010 年 1 月—2012 年 10 月在本院诊治的 II b~IV a 期宫颈癌患者 64 例,年龄 35~74 岁,中位年龄 48 岁。所有患者均经病理学检查确诊且符合国际妇产科协会修订的宫颈癌相关诊断标准及分期标准^[4],排除有放化疗禁忌证及使用过其他抗肿瘤药物患者。采用随机数字表法将 64 例患者随机分为实验组和对照组,每组 32 例。实验组患者年龄(48.3±12.8)岁;II b 期 10 例,III 期 17 例,IV a 期 5 例;肿瘤直径<4 cm 者 9 例,≥4 cm 者 23 例;预计生存期≥3 个月。对照组患者年龄(48.1±12.9)岁;II b 期 8 例,III 期 18 例,IV a 期 6 例;肿瘤直径<4 cm 者 11 例,≥4 cm 者 21 例;预计生存期≥3 个月。2 组患者的一般资料比较无显著差异($P>0.05$),具有可比性。

对照组采用常规放疗方案,使用西门子直线加速器体外盆腔照射治疗,2 Gy/次,1 次/d,总剂量 30 Gy,宫旁照射治疗,2 Gy/次,1 次/d,总剂量 25 Gy;体外照射 5 次后,第 2 天起改用后装治疗机行腔内照射,6 Gy/次,1 次/d,总剂量 40 Gy。实验组采用同步放化疗方案,放疗方法及其照射剂量与对照组一致。在此基础上再给予伊立替康(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20061276)60 mg/m²,第 1、8、15 天;顺铂(齐鲁制药有限公司,国药准字 H37021358)60 mg/m²,第 1 天,4 周为 1 个疗程,连续化疗 3 个疗程。为

防止严重恶心呕吐等毒副作用,可在化疗前 30 min 给予适量中枢性镇吐药。

观察指标包括:① 肿瘤控制和肿瘤消退情况。严密监测宫颈癌患者的直接蔓延扩散、淋巴转移及血行转移等状态,记录局部控制、未控制病例数,比较 2 组的肿瘤局部控制率。肿瘤消退情况则通过统计肿瘤体积消退 50% 所需的时间(T50)^[5]长短进行判断和比较;② 肿瘤细胞增殖和细胞凋亡情况。放疗前后活检取宫颈癌组织,并采用免疫组织化学染色法检测增殖细胞核抗原(PCNA)表达高低,评估宫颈癌患者的肿瘤细胞增殖状态;采用细胞凋亡标记指数(A-LI)判定放疗 10 Gy 时宫颈癌患者的肿瘤细胞凋亡状态;③ 毒副作用。根据抗肿瘤药不良反应分度标准^[5]评价放化疗宫颈癌患者的 I~IV 度毒副作用,重点比较骨髓抑制、胃肠道反应等发生情况。

2 结果

2.1 肿瘤转移和消退情况

实验组的宫颈癌局部控制率为 84.38%,显著高于对照组的 62.50%($\chi^2=3.925, P<0.05$),实验组的 T50 显著短于对照组($t=5.682, P<0.05$),见表 1。

表 1 2 组中晚期宫颈癌患者的临床效果比较

组别	n	近期疗效			T50/d
		控制	未控制	局部控制率/%	
实验组	32	27	5	84.38*	10.41±3.05*
对照组	32	20	12	62.50	14.85±3.20

与对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 肿瘤细胞增殖或细胞凋亡情况

2 组治疗前的 PCNA、A-LI 指标水平比较无显著差异($P>0.05$);2 组治疗后 PCNA 指标水平均明显下降,实验组的 PCNA 指标水平显著低于对照组($P<0.05$);2 组治疗后 A-LI 指标水平均明显升高,实验组的 A-LI 指标水平显著高于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组患者的肿瘤细胞增殖或细胞凋亡情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	PCNA		P	A-LI		P
		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
实验组	32	53.20±11.75	36.12±9.50	0.000	0.36±0.15	0.88±0.19	0.000
对照组	32	52.95±11.60	45.70±9.13	0.004	0.38±0.14	0.57±0.21	0.000
t		0.086	4.113		0.551	6.192	
P		0.466	0.000		0.292	0.000	

2.3 毒副反应

所有患者均出现阴道纤维粘连、阴道狭窄、中轻度放射性直肠炎及膀胱炎等宫颈癌放射治疗并发症。实验组中还发生迟发性腹泻 21 例(65.63%)、恶心呕吐 27 例(84.38%)、贫血 18 例(56.25%)、中粒细胞减少 24 例(75.00%)、皮肤反应 4 例(12.50%)。对照组中发生迟发性腹泻 12 例(37.50%)、恶心呕吐 18 例(56.25%)、贫血 16 例(50.00%)、中粒细胞减少 21 例(65.63%)、皮肤反应 5 例(15.63%)。实验组的胃肠道反应(迟发性腹泻、恶心呕吐)发生率明显高于对照组($\chi^2 = 5.067, P = 0.024; \chi^2 = 6.063, P = 0.014$)。

3 讨论

放射疗法是指应用 X 线治疗机、医用加速器、放射性核素等放射源装备将 X 线、 γ 线、电子线等照射在癌组织上,杀伤破坏癌组织^[7],使肿瘤体积缩小的治疗方法。中晚期宫颈癌可通过宫旁照射、腔内照射和体外全盆腔照射治疗,放射线直接与肿瘤细胞内结构发生作用,产生自由基,直接或间接损伤细胞 DNA^[8],从而抑制肿瘤增殖和修复。本研究结果证实,放射治疗中晚期宫颈癌能够限制癌变转移,肿瘤局部控制率为 62.50%,肿瘤体积消退 50% 所需的时间为 (14.85 ± 3.20) d,提示放射疗法的疗效肯定。但是,伊立替康联合顺铂同步放化疗组的局部控制率达 84.38%,肿瘤体积消退 50% 所需的时间仅为 (10.41 ± 3.05) d,提示伊立替康联合顺铂同步放化疗可明显抑制肿瘤转移和促进肿瘤消退。

顺铂是化疗实体肿瘤的最常用的抗癌药物^[9],与多种抗癌药有协同作用,抑制癌细胞 DNA 复制、损伤癌细胞膜上结构^[10],发挥广谱强效抗肿瘤作用。伊立替康是一种拓扑异构酶 I 抑制剂^[11],属于喜树碱衍生物。宫颈癌肿瘤细胞内的拓扑异构酶 I 含量远高于其他正常组织,尤其在 S 期肿瘤细胞中的拓扑异构酶 I 活性很强,伊立替康正是通过对宫颈癌细胞内拓扑异构酶 I 的抑制作用^[12],发挥周期性特异性抗肿瘤作用。这种对酶的抑制作用有别于传统的酶抑制剂,伊立替康并不是通过阻碍和拓扑异构酶 I 的结合,而是把拓扑异构酶 I 转变成对 DNA 有害的物质,诱导单链 DNA 损伤^[13],引起不可逆的 DNA

双链断裂,对癌细胞产生细胞毒性作用,以达到诱导肿瘤细胞凋亡的目的。同时,伊立替康可通过干扰放射后 DNA 亚致死性损伤的修复^[14],进而发挥对放疗的增敏作用。PCNA 参与 DNA 复制及修复过程,PCNA 的表达随宫颈癌的发生、发展逐渐增高,是一个反映癌细胞异常增殖的敏感指标;A-LI 可直接反映肿瘤细胞的凋亡状态,与 PCNA 表达呈负相关。本研究结果显示,实验组和对照组治疗后的 PCNA 均降低,A-LI 均升高,实验组的 PCNA、A-LI 改变幅度大于对照组,提示放射疗法和同步放化疗均可抑制癌细胞增殖、诱导癌细胞凋亡,且伊立替康联合顺铂同步放化疗可增强放疗的治疗作用^[15]。但是,同步放化疗的毒副作用稍微较高,尤其表现在迟发性腹泻、恶心、呕吐等胃肠道反应,予以对症处理可缓解,不明显影响放化疗进度。因此,对于中晚期宫颈癌的治疗,推荐应用伊立替康联合顺铂同步放化疗方案。

参考文献

- [1] 戴云云,周雯娟,何国平,等. 宫颈癌患者治疗后性功能的研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(27): 4302.
- [2] 叶冬云,程佳. PF 方案新辅助化疗用于宫颈癌的近期疗效观察[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(7): 138.
- [3] 于桂云,魏敏,窦丽君,等. 宫颈癌新辅助化疗前后 eIF-4E、Ki-67 阳性表达的变化[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(19): 3695.
- [4] 张丹,李燕东,王茜,等. 国际妇产科协会子宫颈分期标准的修订与超声诊断的探讨[J]. 中国医学影像学杂志, 2011, 19(10): 753.
- [5] 冯珊珊,王渠源,田红雨,等. 血管内皮生长因子 C (VEGF-C) 在宫颈癌血清中的表达及临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(25): 3957.
- [6] 林可华,史桂芳. 晚期宫颈癌、卵巢癌患者使用伊立替康化疗的观察与护理[J]. 海峡药学, 2010, 22(1): 115.
- [7] 范良生,王鸿雁,王蓓蓓,等. 柯萨奇-腺病毒受体在宫颈癌组织中的表达及意义[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(33): 5222.
- [8] 陈玲,赵银玲,耿晓星. HPV 感染种系型别与宫颈癌变的相关性研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(19): 874.
- [9] 刘爱荣,赵凤菊. 宫颈癌调强放射治疗研究新进展[J]. 医学综述, 2011, 17(20): 3077.
- [10] 苏娜,唐尧. 成都地区 17 家医院 2007—2009 年抗肿瘤药利用分析[J]. 中国药房, 2011, 22(18): 1651.
- [11] 李梅,方婧. 宫颈上皮内瘤样变 LEEP 治疗术前病理结果分析[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(3): 103.
- [12] 胡群超. 宫颈癌同步放化疗研究现状[J]. 肿瘤基础与临床, 2011, 24(5): 453.
- [13] 郭展. 盐酸伊立替康的临床应用及研究进展[J]. 实用临床医学, 2010, 11(7): 119.
- [14] 张欣欣,盛修贵,燕玉凤. 影响宫颈癌放疗敏感性的临床病理因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(15): 1204.
- [15] 赵广波,白靖,王静,等. 盐酸伊立替康脂质体载药方式的研究进展[J]. 中国药房, 2011, 22(37): 3536.