

## 顺铂时辰化疗同步放疗治疗局部晚期宫颈癌的临床观察

蔡秋玲, 方丽娜, 吴江玲 (廉江市人民医院肿瘤科, 广东廉江 524400)

**摘要:** **目的** 观察顺铂时辰化疗同步放疗治疗局部晚期宫颈癌的效果。**方法** 80例局部晚期宫颈癌患者分别采用顺铂常规化疗同步放疗(对照组)、顺铂时辰化疗同步放疗(观察组)。比较两组近期疗效、免疫功能、Karnofsky功能状态(KPS)评分、不良反应及。**结果** 两组患者近期疗效比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>值及KPS评分明显高于对照组( $P<0.05$ ),而总消化道反应、I~II度和总骨髓抑制发生率均明显低于对照组( $P<0.05$ )。**结论** 顺铂时辰化疗同步放疗治疗局部晚期宫颈癌对患者细胞免疫功能和健康状况影响较小,不良反应较少。

**关键词:** 局部晚期宫颈癌; 顺铂; 时辰化疗; 同步放疗

中图分类号: R 737

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2022)01-0041-04

## Clinical observation of chronomodulated cisplatin chemotherapy and concurrent radiotherapy in locally advanced cervical cancer

CAI Qiu-ling, FANG Li-na, WU Jiang-ling (Department of Oncology, Lianjiang People's Hospital, Lianjiang 524400, China)

**Abstract:** **Objective** To observe the efficacy of cisplatin chronomodulated chemotherapy (CCT) and concurrent radiotherapy (CRT) in locally advanced cervical cancer (LACC). **Methods** Eighty LACC patients were treated with cisplatin conventional chemotherapy and CRT (control group) or cisplatin CCT and CRT (observation group). The short-term effect, immune function, Karnofsky performance status (KPS) and adverse reactions were compared between two groups. **Results** The short-term effect was comparable between two groups ( $P>0.05$ ). Compared with control groups, CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> cells, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> ratio, and KPS scores were higher ( $P<0.05$ ), while total gastrointestinal reaction, grade I-II and overall myelosuppression were lower ( $P<0.05$ ) in observation group. **Conclusion** Combined cisplatin CCT and CRT can exert little influence on immune function and health status and decrease adverse reactions in LACC patients.

**Key words:** locally advanced cervical cancer; cisplatin; chronomodulated chemotherapy; concurrent radiotherapy

宫颈癌在女性恶性肿瘤中的发病率位居第二,仅次于乳腺癌,病死率在发展中国家排列第三,且发病年轻化趋势日益明显<sup>[1]</sup>。目前尽管已经有预防性疫苗和较为先进的筛查手段,但宫颈癌起病隐匿,早期症状不典型,导致50%以上宫颈癌患者就诊时已处于中晚期,这时治疗方案的选择非常有限且副作用大<sup>[2]</sup>。顺铂单药化疗同步放疗是《宫颈癌诊断与治疗指南(第四版)》中推荐治疗局部晚期宫颈癌的方案<sup>[3]</sup>,但同步放化疗的副作用给局部晚期宫颈癌患者完成治疗计划造成极大影响。如何减轻同步放化疗的不良反应,提高局部晚期宫颈癌患者的依从性,使之更好地完成治疗方案是目前亟需解决的关键问题<sup>[4-5]</sup>。本院

采用顺铂时辰化疗同步放疗治疗局部晚期宫颈癌,在减轻不良反应、保护细胞免疫、提高患者健康状况等方面取得较好的效果。

### 1 资料和方法

#### 1.1 一般资料

选取2019年1月至2021年1月在本院诊治的80例局部晚期宫颈癌患者作为研究对象。纳入标准:(1)国际妇产科联合会(FIGO)分期标准分期为Ib<sub>2</sub>~IVa期;(2)病理活检确诊为宫颈癌;(3)KPS评分(Karnofsky功能状态评分)≥70分;(4)预计生存时间>0.5a。排除标准:(1)有放化疗禁忌证者;(2)心、肝、肾等重要脏器功能严重异常者;(3)宫颈癌复发患者;(4)合并其他恶性肿瘤者;(5)意识功能障碍或精神疾病者。按照实施方案的不同把80例患者分为对照组和观察组,每组40例。对照组患者年龄为(52.7±8.4)岁,肿

收稿日期: 2021-05-25

基金项目: 湛江市科技计划项目(2017B01204)

作者简介: 蔡秋玲(1973-),女,本科,副主任医师

瘤最大径为(4.4±1.5) cm;观察组患者年龄为(55.3±9.8)岁,肿瘤最大径为(4.9±1.7) cm。两组一般情况差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表1。实验通过本院医学伦理委员会审核(编号LY2018086),且患者均签署知情同意书。

## 1.2 方法

两组均采用调强放疗(IMRT)体外照射+腔内后装放疗:患者定位前1 h排空膀胱后饮含有泛影葡胺20 mL的水800~1 000 mL,憋尿扫描,热塑型网状体膜体位固定,增强CT扫描(5 mm层厚),增强CT扫描范围为股骨上端至T10下缘,扫描图像传至计划系统勾画危及器官及靶区,宫颈肿瘤为大体肿瘤体积。根据淋巴结转移情况和肿瘤浸润范围勾画临床靶区。涉及器官包括宫颈、子宫、宫旁组织、部分阴道、盆腔及腹主动脉旁淋巴结引流区。临床靶区在宫颈处和子宫体处均外放15 mm,其余器官临床靶体积外放7 mm形成计划肿瘤体积。大体肿瘤体积外放1 cm形成肿瘤计划靶区。盆腔转移淋巴结外放5 mm形成盆腔转移淋巴结计划靶区。放疗剂量:计划肿瘤体积靶区剂量为45 Gy,肿瘤计划靶区剂量为50 Gy,盆腔转移淋巴结计划靶区剂量为50~55 Gy,如有宫旁侵犯则补量10 Gy。危及器官勾画包括结肠、小肠、直肠、股骨头、膀胱和盆腔骨髓。要求95%等剂量曲线覆盖计划靶区,剂量分割为1.8~2.0 Gy/次,1次/d,5次/周。腔内后装放疗采用XHDR18B高剂量率 $\gamma$ 射线遥控后装治疗机,IMRT结束后开始,每次A点剂量为500 cGy,5 Gy/次,每周2~3次,共5~6次,A点总剂量>75 Gy。两组治疗方案不同的是:对照组在放疗第1天开始给予顺铂(江苏豪森药业股份有限公司,国药准字H20040813)40 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注,1次/周,化疗时同时给予充分水化处理;观察组给予正弦曲线式时辰化疗(法国Aguettant公司输液泵,型号为AB2589),顺铂的给药时间为3:00~5:00 pm,给药高峰是4:00 pm。观察组的化疗方案和化疗时间点均与对照组相同。

## 1.3 评价标准

治疗结束3个月时评价两组的疗效。统计两组的近期不良反应(治疗结束3个月内)。采用流式细

胞仪(BD公司,型号FACSCalibur)检测两组治疗前后细胞免疫功能指标(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)。疗效评价标准:肿瘤完全消失为完全缓解;指肿瘤缩小>50%为部分缓解;肿瘤增大或缩小≤25%为稳定;肿瘤增大>25%或有新病灶出现为进展<sup>[6]</sup>。不良反应按照世界卫生组织抗癌药物急性毒性分级标准分为0~Ⅳ级<sup>[7]</sup>。治疗前及治疗结束时采用KPS评分量表评估两组患者的健康状况。KPS评分为0~100分,分数越高说明健康状况越好<sup>[8]</sup>。

## 1.4 统计学处理

采用SPSS 24.0软件。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用(配对) $t$ 检验;有序分类资料采用秩和检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验或确切概率法。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 近期疗效

两组患者近期疗效比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表2。

### 2.2 近期不良反应发生情况

两组患者均未发现超敏反应、Ⅳ度不良反应和死亡病例。观察组的总消化道反应、I~Ⅱ度骨髓抑制和总骨髓抑制发生率均明显低于对照组( $P<0.05$ ),见表3。

### 2.3 细胞免疫指标

治疗后,两组患者的CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>值均明显低于治疗前( $P<0.05$ ),但观察组患者的上述指标均高于对照组( $P<0.05$ ),见表4。

### 2.4 两组患者KPS评分的比较

观察组治疗后的KPS评分明显高于对照组( $P<0.05$ ),见表5。

## 3 讨论

美国国家综合癌症网络(NCCN)指南推荐宫颈癌的同步放化疗首选顺铂,亚洲妇科肿瘤组织的研究成果也证实单用顺铂同步放疗治疗局部晚期宫颈癌优于其他化疗方案<sup>[9]</sup>。本研究结果发现,两组患者的完全缓解率均超过65.0%,进展率均为0,提示大部分

表1 两组患者一般情况的比较

(例)

| 组别  | n  | FIGO分期 |      | 组织学类型 |    | 宫旁侵犯 | 分化程度 |       | 肿瘤大体分型 |     |    |
|-----|----|--------|------|-------|----|------|------|-------|--------|-----|----|
|     |    | I~Ⅱ期   | Ⅲ~Ⅳ期 | 鳞癌    | 其他 |      | 低分化  | 中/高分化 | 外生型    | 内生型 | 其他 |
| 对照组 | 40 | 19     | 21   | 33    | 7  | 12   | 7    | 33    | 18     | 15  | 7  |
| 观察组 | 40 | 22     | 18   | 31    | 9  | 10   | 11   | 29    | 15     | 13  | 12 |

两组比较均 $P>0.05$

表2 两组患者近期疗效的比较

例(%)

| 组别  | n  | 完全缓解     | 部分缓解     | 稳定     | 进展 |
|-----|----|----------|----------|--------|----|
| 对照组 | 40 | 27(67.5) | 12(30.0) | 1(2.5) | 0  |
| 观察组 | 40 | 30(75.0) | 8(20.0)  | 2(5.0) | 0  |

两组比较:  $Hc=0.40, P>0.05$ 

局部晚期宫颈癌患者经顺铂化疗同步调强放疗后可获益。分析其机制可能如下:顺铂化疗是全身治疗,能杀死远处转移病灶及局部宫颈癌细胞,进而削弱宫颈癌的侵袭性;同时顺铂化疗可阻止放疗引起的细胞损伤修复,也可减少乏氧细胞构成比,进而增加宫颈癌细胞对放疗的敏感性;最后,放化疗可分别作用于细胞周期的不同时相,起到协同作用<sup>[4,10]</sup>。本研究结果显示,观察组和对照组的疗效差异无统计学意义( $P>0.05$ ),提示顺铂时辰化疗同步放疗治疗局部晚期宫颈癌在疗效方面并不优于常规顺铂化疗同步放疗,江杭等<sup>[11]</sup>在局部进展期鼻咽癌研究中也得出过类似结论。

目前局部晚期宫颈癌的标准治疗方案是以单药顺铂为基础的同步放化疗<sup>[3]</sup>。然而同步放化疗在提高疗效的同时,也明显增加了不良反应的发生率,此时为减轻患者的不良反应只能降低放疗剂量,甚至中断或终止治疗,因此如何降低局部晚期宫颈癌患者在治疗期间的不良反应是亟待解决的难题<sup>[12]</sup>。本研究结果显示,观察组的总消化道反应发生率、I~II度骨髓抑制发生率和总骨髓抑制发生率均明显低于对照组,提示顺铂时辰化疗同步放疗治疗局部晚期宫颈癌可明显降低不良反应的发生。分析原因可能如下:人体日

常生物节律可显著调节药物的药效学和药代动力学,因此可通过调整给药时间最大程度降低药物的毒副作用,并将药物的耐受性提高<sup>[13]</sup>。目前研究表明,还原型谷胱甘肽(GSH)是一种参与机体细胞解毒的生理性抗氧化剂,可减轻甚至逆转铂类药物的细胞毒性,也可转运氨基酸,代谢内源性化合物,从而保护正常细胞的活性物质不受化疗药物影响,且不影响化疗效果。而机体昼夜分泌GSH的浓度在不同时间相差数倍(1~5倍),分泌高峰期在4:00 pm<sup>[14]</sup>,因此观察组在3:00~5:00 pm实施顺铂化疗,并利用正弦曲线式时辰化疗把给药高峰控制在4:00 pm,可显著减轻顺铂的不良反应。此外,血浆中游离铂浓度与患者的不良反应发生率关系密切,而血浆蛋白结合顺铂的峰值是4:00 pm,顺铂正弦曲线式时辰化疗的给药浓度也正好与血浆蛋白的生物节律变化相对应,这也有利于降低不良反应的发生<sup>[15]</sup>。

机体的免疫功能可以辨别和清扫异常增殖的肿瘤细胞,细胞免疫在其中起主导作用,因此机体的细胞免疫功能状况能够影响肿瘤的发生、发展及预后<sup>[16]</sup>。两组患者治疗后的CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>值均明显低于治疗前,提示同步放化疗能够抑制局部晚期宫颈癌患者的细胞免疫功能,与楚蔚琳等<sup>[17]</sup>报道的一致。观察组治疗后的CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>值均明显高于对照组,提示顺铂时辰化疗同步放疗治疗局部晚期宫颈癌可明显减轻顺铂同步放化疗对患者细胞免疫的影响。分析其原因可能为:(1)观察组消化道反应和骨髓抑制等不良反应发生率相对较低,因此对免疫系统的影响更轻;(2)与常规化疗相比,时

表3 两组患者近期不良反应发生情况的比较

例(%)

| 组别  | n  | 分度   | 消化道反应                | 骨髓抑制                  | 肝功能损害   | 肾功能损害   |
|-----|----|------|----------------------|-----------------------|---------|---------|
| 对照组 | 40 | I~II | 12(30.0)             | 26(65.0)              | 6(15.0) | 4(10.0) |
|     |    | III  | 3(7.5)               | 4(10.0)               | 1(2.5)  | 0       |
|     |    | 合计   | 15(37.5)             | 30(75.0)              | 7(17.5) | 4(10.0) |
| 观察组 | 40 | I~II | 5(12.5)              | 17(42.5) <sup>a</sup> | 3(7.5)  | 1(2.5)  |
|     |    | III  | 1(2.5)               | 2(5.0)                | 0       | 0       |
|     |    | 合计   | 6(15.0) <sup>a</sup> | 19(47.5) <sup>a</sup> | 3(7.5)  | 1(2.5)  |

与同级别对照组比较:<sup>a</sup> $P<0.05$ 

表4 两组患者细胞免疫指标的比较

( $\bar{x}\pm s, n=40$ )

| 组别  | CD3 <sup>+</sup> /% |                        | CD4 <sup>+</sup> /% |                        | CD8 <sup>+</sup> /% |          | CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> |                       |
|-----|---------------------|------------------------|---------------------|------------------------|---------------------|----------|------------------------------------|-----------------------|
|     | 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 | 65.6±7.0            | 57.1±6.5 <sup>b</sup>  | 37.8±7.3            | 25.5±6.9 <sup>b</sup>  | 37.3±4.8            | 38.1±4.0 | 1.3±0.4                            | 0.6±0.3 <sup>b</sup>  |
| 观察组 | 66.3±6.2            | 60.5±5.8 <sup>ab</sup> | 38.6±6.6            | 28.7±5.8 <sup>ab</sup> | 38.0±4.2            | 39.4±3.7 | 1.4±0.5                            | 0.8±0.4 <sup>ab</sup> |

与治疗后对照组比较:<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与同组治疗前比较:<sup>b</sup> $P<0.01$

表5 两组患者KPS评分的比较 ( $\bar{x} \pm s$ , 分,  $n=40$ )

| 组别  | 治疗前            | 治疗后                          |
|-----|----------------|------------------------------|
| 对照组 | 83.1 $\pm$ 3.2 | 77.9 $\pm$ 4.3 <sup>c</sup>  |
| 观察组 | 82.7 $\pm$ 3.6 | 80.4 $\pm$ 4.5 <sup>ab</sup> |

与治疗前对照组比较:<sup>a</sup> $P<0.05$ ; 与治疗前比较:<sup>b</sup> $P<0.05$ ,<sup>c</sup> $P<0.01$

晨化疗对淋巴系统非选择性杀伤作用相对较低<sup>[14]</sup>。

在局部晚期宫颈癌的治疗方案中如何选择最佳放化疗方案从而减轻放化疗对患者生活质量的影响是目前临床亟待解决的难点之一<sup>[4]</sup>。在顺铂化疗同步放疗治疗局部晚期宫颈癌的过程中,放化疗导致的骨髓抑制、恶心、呕吐等不良反应严重影响患者的健康状况<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,治疗后观察组患者的KPS评分明显高于对照组,提示顺铂时辰化疗同步放疗治疗局部晚期宫颈癌有利于减轻治疗对患者健康状况的影响,这可能与顺铂时辰化疗可明显降低顺铂不良反应的发生有关。

综上所述,采用顺铂时辰化疗同步放疗治疗局部晚期宫颈癌似可降低不良反应的发生,减轻放化疗对患者细胞免疫功能和健康状况的影响。

#### 参考文献:

- [1] 韦蒙专, 陈绍俊, 黄海欣. 中晚期宫颈癌综合治疗模式的研究现状和进展[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(6):456-460.
- [2] LIONTOS M, KYRIAZOGLU A, DIMITRIADIS I, et al. Systemic therapy in cervical cancer: 30 years in review[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2019, 137(46):9-17.
- [3] 周琦, 吴小华, 刘继红, 等. 宫颈癌诊断与治疗指南(第四版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(6):613-622.
- [4] 黄梦微, 杜靖然, 杨永秀. 局部晚期宫颈癌的治疗现状与进展[J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(9):713-715.
- [5] FU Z Z, LI K, PENG Y, et al. Efficacy and toxicity of different concurrent chemoradiotherapy regimens in the treatment of advanced cervical cancer: A network meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(2):e5853.
- [6] WATANABE H, OKADA M, KAJI Y, et al. New response evaluation criteria in solid tumours-revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2009, 36(13):2495-2501.
- [7] 王昕雯, 高迎春. 奈达铂或顺铂分别联合紫杉醇同步放疗用于中晚期宫颈癌的疗效比较[J]. 中国药房, 2017, 28(3):318-320.
- [8] 杜锐, 张莹莹, 户庆峰. 苦参碱注射液对宫颈癌患者化疗增敏作用和生存质量、免疫功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(12):3051-3055.
- [9] WANG C C, CHOU H H, YANG L Y, et al. A randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with single-agent cisplatin versus cisplatin plus gemcitabine in patients with advanced cervical cancer: An Asian Gynecologic Oncology Group study[J]. Gynecol Oncol, 2015, 137(3):462-467.
- [10] 朱小平, 王燕. 根治术后同步放化疗与放疗序贯化疗对老年宫颈癌患者生存情况的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(19):4821-4823.
- [11] 江杭, 金凤, 吴伟莉, 等. 调强放疗联合时辰化疗治疗局部进展期鼻咽癌的近期疗效及不良反应[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2019, 39(11):813-819.
- [12] 许新明, 杨健, 刘琦, 等. 宫颈癌调强放疗急性骨髓抑制影响因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(12):871-875.
- [13] BALLESTA A, INNOMINATO P F, DALLMANN R, et al. Systems chronotherapeutics[J]. Pharmacol Rev, 2017, 69(2):161-199.
- [14] 冯梓贤, 曾今诚, 吴培信, 等. 术前放疗同期FOLFOX6时辰化疗在局部进展期直肠癌中的应用[J]. 西部医学, 2017, 29(7):949-957.
- [15] 万山, 金凤, 吴伟莉, 等. 两种不同给药速度的时辰化疗联合调强放疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2018, 38(4):278-284.
- [16] 齐曼, 李萌, 杨方凝, 等. 白蛋白结合型紫杉醇联合顺铂及阿帕替尼在晚期宫颈癌治疗中的临床效果研究[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(17):2143-2147.
- [17] 楚蔚琳, 刘永华, 刘新荣. 洛铂与顺铂同步放化疗对ⅡB~ⅢB期宫颈癌患者近期疗效及免疫-炎症因子的影响[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(5):458-460.
- [18] NUNES DE ARRUDA F, DA COSTA S, BONADIO R, et al. Quality of life of locally advanced cervical cancer patients after neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiation versus chemoradiation alone (CIRCE trial): A randomized phase II trial[J]. Int J Gynecol Cancer, 2020, 30(6):749-756.