

奈达铂与顺铂联合同步放化疗治疗局部晚期宫颈癌的疗效比较

刘 晓, 钱 莘, 刘兴京

武警广东总队医院肿瘤科, 广东 广州 510507

【摘要】目的:探讨奈达铂与顺铂同期放化疗治疗局部晚期宫颈癌的近期疗效和毒副反应。**方法:**150例局部中晚期宫颈鳞癌初诊患者采用盆腔适型放疗,直线加速器6 MeV-X线行盆腔大野照射DT 30 Gy后改为盆腔四野照射DT 16 Gy,总剂量DT 46 Gy;每周奈达铂或顺铂40 mg增敏化疗1次,共5周~6周;放疗开始每周行²⁵²Cf中子后装治疗1次,DT 7 Gy/次,共6次,A点总剂量42 Gy。比较顺铂组及奈达铂组近期疗效和不良反应。**结果:**奈达铂及顺铂组放化总有效率分别为85.8%和83.3%,无统计学意义。顺铂组肾毒性发生率高于奈达铂组,二者在胃肠道反应及放射性肠炎、放射性膀胱炎发生率相当,奈达铂同步增敏化疗IV度骨髓抑制较顺铂组常见。**结论:**奈达铂同期放化疗效可靠,肾毒性减少,虽血液学毒性增加,但在可接受范围。

【关键词】局部晚期宫颈癌;奈达铂;顺铂;同期放化疗

【中图分类号】R815;R737.33

【文献标识码】A

【文章编号】1005-202X(2015)06-0860-04

Curative effect of nedaplatin and cisplatin concurrent chemoradiotherapy for local advanced cervical cancer

LIU Xiao, QIAN Shen, LIU Xing-jing

Department of Oncology, Guangdong Province Hospital of Armed Police, Guangzhou 510507, China

Abstract: Objective To investigate the recent curative effect and toxic side effect of nedaplatin and cisplatin concurrent chemoradiotherapy for local advanced cervical cancer. **Methods** The selected 150 patients with local advanced cervical cancer were treated by pelvic conformal radiotherapy. The total dose given by linear accelerator of 6 MeV-X was 46 Gy, with the first 30 Gy for the main pelvic field and the following 16 Gy for pelvic four fields. At the same time, nedaplatin or cisplatin of 40 mg sensibilization chemoradiotherapy was conducted for 5-6 weeks, once a week. With the beginning of radiotherapy, intracavitary irradiation of ²⁵²Californium was conducted for 6 weeks, once a week. DT was 7 Gy/time and the total dose of A point was 42 Gy. The recent curative effect and side effect of nedaplatin group and cisplatin group were compared. **Results** The effective rate of nedapiatin group and cisplatin group was respectively 85.8% and 83.3%, without statistical significance. The incidence of nephrotoxicity in cisplatin group was higher than that in nedaplatin group. No significant differences were found in the gastrointestinal tract reaction and the incidence of radiation enteritis and radiocystitis. And the incidence of IV grading myelosuppression of sensibilization chemotherapy in nedapiatin group was higher than that in cisplatin group. **Conclusion** Nedaplatin concurrent chemoradiotherapy has reliable curative effects, reducing the incidence of nephrotoxicity. And the blood toxicity increased in the tolerable range.

Key words: local advanced cervical cancer; nedaplatin; cisplatin; concurrent chemoradiotherapy

前言

近年来,在我国随着筛查手段及区县级临床医

师的重视,宫颈癌的发病率逐年增加,且发病年龄有年轻化趋势。目前宫颈癌仍是我国女性肿瘤死亡的首要原因^[1]。2014年宫颈癌NCCN指南推荐ⅡB期及以后的患者一线治疗为盆腔放疗+含顺铂的同步化疗+近距离放疗(I类证据)。临床治疗中顺铂消化道反应及肾毒性副反应大,部分患者不能耐受^[2]。奈达铂作为第二代铂类抗癌药,体外研究显示奈达铂与其他铂类无交叉耐药^[3-5]。Kodama等^[6]研究证实

【收稿日期】2015-07-14

【基金项目】中华国际医学交流基金会先声抗肿瘤专项科研基金;全国临床医药研究专项基金(L2012065)

【作者简介】刘 晓,硕士,主治医师。Tel: 13688861976;E-mail: 409761556@qq.com。

【通信作者】钱 莘,博士,主治医师,研究方向:宫颈癌放疗。Tel: 13824406907;E-mail: qianshen7@aliyun.com。

在 I/II 期临床研究中显示奈达铂疗效高, 尤其对于鳞癌效果更好, 且消化道反应优于顺铂。宫颈癌以鳞癌为主, 腺癌及腺鳞癌发生率较低。本研究采用回顾性对比分析局部晚期宫颈鳞癌同步放化疗采用顺铂或奈达铂的临床疗效及其不良反应。

1 材料与方法

1.1 一般资料

表 1 两组患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical features

Parameter	NDP (n=78)	DDP (n=72)	χ^2 value	P value
Median age (year)	51.5±10.5	50.2±8.9	/	/
FIGO stage			1.938	0.59
2b	44	46		
3a	4	6		
3b	24	16		
4a	4	4		
Pelvic lymph node	58	30	/	/
Pathological type				
Squamous carcinoma	78	72	/	/

Note: NDP: Nedaplatin; DDP: Cisplatin; /: unavailable

1.2 放疗方法

放疗方法: 盆腔适型放疗与铯中子腔内后装治疗同步进行。盆腔适型放疗: 采用医用直线加速器 6 MeV-X 射线, CTV: 宫颈、骶前淋巴结、髂内淋巴结、髂外淋巴结、宫旁淋巴结。分 2 阶段, 第 1 阶段: 全盆腔大野为等中心前后野照射, DT 30 Gy/15 f; 第 2 阶段: 铅挡直肠, 推量照射 DT 16 Gy/8 f。总 DT 46 Gy, 每周 4 次。近距离放疗: 本院采用 252 铯高剂量率腔内后装治疗 (ZH-1000 型中子后装治疗机, 深圳灵顿科技公司), 于放疗开始每周行中子后装治疗 1 次 (后装当日不行体外照射), 每次剂量 700 cGy, 共 6 周, A 点总剂量达 4200 cGy。

1.3 同期化疗方法

在放射治疗开始时同步应用奈达铂或顺铂 40 mg 增敏化疗, 每周 1 次, 静脉滴注, 共用 5 次~6 次。

1.4 疗效及不良反应评价

近期疗效按 WHO 客观疗效标准分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD) 和进展 (PD), 以 CR+PR 计算有效率 (RR)。肠道、膀胱急性毒性采用 RTOG 急性放射损伤分级标准, 系统毒性按 WHO 抗癌药急性与亚急性表现及分级标准观察和记录, 分为 0~4 级。

1.5 统计学方法

应用 SPSS17.0 统计学软件, 率的比较采用 χ^2 检验。

选取 2010 年 1 月~2011 年 12 月在武警广东省总队医院初治的患者为观察对象。所有患者均为初诊, 宫颈活检病理类型均为宫颈鳞癌, KPS 评分 80~90 分, 分期 II b~IV a 期, 未进行过手术或化疗, 且放疗前均行常规胸片、B 超、盆腔 CT/MRI 增强扫描/或 PET-CT 检查, 排除远处转移, 且无放化疗禁忌证。临床分期情况如表 1。

2 结果

2.1 临床疗效

150 例患者全部完成治疗及随访, 随访时间为 3 个月。于同期放化疗结束后 3 个月, 根据妇检情况 (图 1)、肿瘤标记物 (鳞状细胞癌相关抗原 SCC) 以及盆腔 CT 或者 MRI 检查确定患者近期疗效。其中奈达铂组: CR 40 例, PR 27 例, SD 10 例, PD 1 例, 总有效率 85.8%; 顺铂组: CR 38 例, PR 22 例, SD 10 例, PD 2 例, 总有效率 83.3%, 两组总有效率无统计学差异 ($P < 0.05$)。

2.2 毒副反应

放化同期治疗毒副反应发生情况按照 RTOG-EORTC 标准进行评价。奈达铂与顺铂组在消化道反应及体质量下降的发生率比较无明显差异。在血液毒性方面, 化疗后骨髓抑制在 WBC 及 HB 发生率两组无明显差异, 但在血小板下降中两者有统计学差异。奈达铂组出现 PLT 的 II~III 度骨髓抑制率为 24.4% (19/78), 尤其是 III 度骨髓抑制率为 9.0% (7/78); 顺铂组未观察到 PLT II~III 度骨髓抑制。顺铂组观察到肾脏毒性发生率为 5.9% (4/68), 奈达铂未观察到肾毒性发生; 放射性膀胱炎、放射性直肠炎及放射性皮炎的发生率两组相当, 无统计学差别 (表 2)。

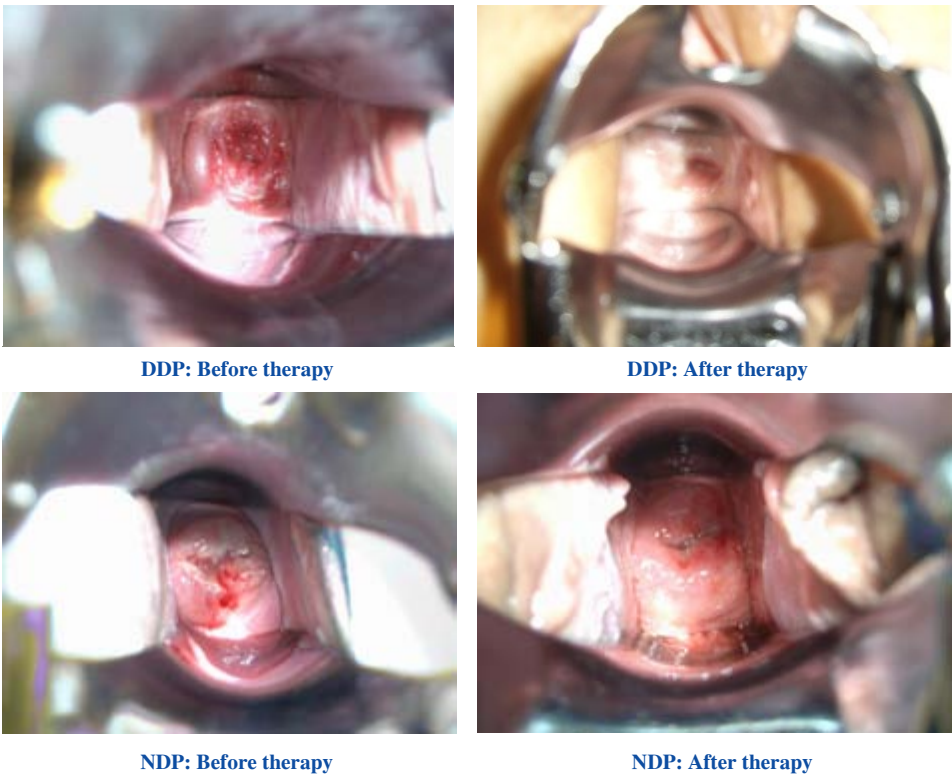


图1 顺铂组和奈达铂组同步放化疗及铜中子后装治疗前后宫颈局部肿块对比
Fig.1 Cervical local tumors before and after nedaplatin and cisplatin concurrent chemoradiotherapy and intracavitary irradiation of ²⁵²Californium

表2 两组宫颈癌毒副作用比较
Tab.2 Comparison of toxic side effects

Toxicity	NDP (n=78)					DDP (n=72)					χ^2 value	P value
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4		
Loss of appetite	33	42	3	0	0	22	36	4	0	0	0.989	0.610
Loss of weigh	58	20	0	0	0	62	10	0	0	0	3.232	0.072
Nausea	67	8	3	0	0	53	17	2	0	0	4.841	0.089
Vomiting	72	4	2	0	0	63	6	3	0	0	0.962	0.618
WBC	10	38	24	6	0	20	18	22	4	0	9.677	0.022
HB	27	30	21	0	0	28	35	9	0	0	4.971	0.083
PLT	45	14	12	7	0	70	2	0	0	0	33.248	0.000
Toxicity of kidney	78	0	0	0	0	68	4	0	0	0	4.452	0.035
Toxicity of liver	76	2	0	0	0	71	1	0	0	0	0.264	0.608
Radiation proctitis	34	31	11	2	0	38	26	6	2	0	1.894	0.595
Radio-cystitis	68	10	0	0	0	59	13	0	0	0	0.790	0.374
Radiation ermatitis	68	4	4	2	0	66	2	3	1	0	0.934	0.817

3 讨论

目前临床宫颈癌早期以手术治疗为主,晚期以同步放化疗为主。在临床工作中可观察到,部分早期可手术患者术后出现早期复发,而部分局部晚期患者同步放化疗后远期生存率高。临床中因各种原因不愿接受手术早期患者通过中子后装及盆腔放疗亦取得相当手术疗效的效果。同时大量荟萃分析显

示宫颈癌的辅助化疗对于患者无进展生存期PFS及总生存期OS均无获益^[7-8]。盆腔放疗及近距离放疗在宫颈癌尤其是局部晚期患者的治疗中具有重要地位。提高局控率,有效减少远处转移机率,才能使患者生存获益。荟萃分析研究发现同步铂类增敏化疗可提高放疗疗效,其主要机制可能为同步化疗和放疗分别作用于不同的细胞周期,抑制肿瘤细胞的增殖

和放射损伤的修复,故对放疗有协同和增敏作用^[9]。盆腔放疗及后装治疗并联合铂类药物同步化疗在目前为局部晚期宫颈癌的一线治疗。

既往研究奈达铂及顺铂在同步增敏化疗方面,疗效相当,但奈达铂消化道反应低,耐受性好^[10-11]。本研究结果提示:两者在近期疗效方面无显著差别。因部分患者仍随访中,需进一步监测远期生存证实两者作为铂类在宫颈癌同步化疗中的疗效有无差别。本试验作为回顾性研究,未能得出消化道反应低的优势,分析原因考虑同步增敏化疗剂量较低,治疗时间短,间隔长,总体反应小,不足以体现奈达铂消化道反应优势。

在肾毒性方面,两组存在统计学差异。顺铂组监测到4例肌酐轻度升高,予水化、利尿及保护肾脏处理,肌酐有下降,但再次应用肌酐明显升高,提示肾脏毒性与顺铂密切相关。但在奈达铂组,未监测到肾毒性的发生。奈达铂作为二代铂类肾毒性明显得到改善,同时其对水化要求不高,对于老年患者,尤其心功能不全需控制输液量者耐受性提高。

在血液系统的毒性方面,两者在白细胞和血小板下降方面存在统计学差异。奈达铂组87%出现白细胞下降,42.3%出现血小板下降,其中Ⅲ度白细胞下降占8%,Ⅲ度血小板下降占9%,均提示奈达铂骨髓抑制风险增加,但在同步放化疗中每周40 mg剂量不会导致严重的血小板减少及白细胞重度减低,骨髓抑制在可接受范围。

在放射不良反应方面,两者在放射性肠炎、膀胱炎、皮炎的发生率无显著差别。分析原因与本研究采用²⁵²Cf高传能线密度射线作为后装治疗有关。与²⁵²Cf与¹³⁷Cs、¹⁹²Ir腔内治疗相比,肿瘤消退时间短,提高局控率,减少盆腔放疗剂量,从而减少周围重要器官剂量,减轻不良反应。

综上所述,两组在局部晚期宫颈癌同步化疗增敏治疗中近期疗效相当,但在副反应上各有优缺点,顺铂组肾毒性发生率高于奈达铂组,二者在胃肠道反应及放射性肠炎、放射性膀胱炎发生率相当,奈达铂同步增敏化疗Ⅳ度骨髓抑制较顺铂组常见,指导临床医师按患者实际情况予以选择。

【参考文献】

- [1] 赵霞,孙倩. 宫颈癌的治疗新进展[J]. 实用医学杂志, 2007, 23(24): 3809-3811.
Zhao X, Sun Q. Progress in the treatment of cervical cancer[J]. The Journal of Practical Medicine, 2007, 23(24): 3809-3811.
- [2] Patyanik M, Nemeskeri C, Poti Z. Concomitant radiochemotherapy of cervical cancer is it justified to reduce the dosage of cisplatin[J]. Strahlenther Onkol, 2009, 185(9): 582-587.
- [3] Desoize B, Madoulet C. Particular aspects of platinum compounds used at present in cancer treatment[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2002, 42(3): 317-325.
- [4] Koshiyama M, Kinezaki M, Uchida T. Chemosensitivity testing of a novel platinum analog, nedaplatin (254-S), in human gynecological carcinomas: A comparison with cisplatin[J]. Anticancer Res, 2005, 25(6C): 4499-4502.
- [5] Tanaka T. Radiation reduces carboplatin sensitivity and enhances nedaplatin sensitivity in cervical squamous cell carcinoma *in vitro* [J]. Gynaecol Oncol, 2007, 28(5): 352-355.
- [6] Kodama J, Takemoto M, Seki N, et al. Phase I study of weekly nedaplatin and concurrent pelvic radiotherapy as adjuvant therapy after radical surgery for cervical cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2008, 18(5): 1037-1041.
- [7] Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy vs. no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study[J]. Gynecol Oncol, 1999, 73: 177-183.
- [8] Rotman M, Sedlis A, Piedmonte MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 65(1): 169-176.
- [9] 马爱平,李雪芳,李菲. 同步放化疗治疗晚期宫颈癌的临床分析[J]. 海南医学院学报, 2009, 15(2): 138-140.
Ma AP, Li XF, Li F. Clinical analysis of concurrent chemotherapy and radiotherapy for advanced cervical cancer[J]. Journal of Hainan Medical University, 2009, 15(2): 138-140.
- [10] 文彩虹,冯晓庆,罗荣城. 奈达铂、紫杉醇联合同期放疗治疗中晚期宫颈癌的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(3): 1303-1304.
Wen CH, Feng XQ, Luo RC. The efficacy of Nedaplatin, paclitaxel combined with concomitant radiotherapy treatment of advanced cervical cancer[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2012, 32(3): 1303-1304.
- [11] 陈玲娟,宋颖秋,伍钢,等. 奈达铂同步调强放疗治疗局部晚期宫颈癌的临床研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(7): 644-647.
Chen LJ, Song YQ, Wu G, et al. Clinical study of nedaplatin-based concurrent chemoradiation with intensity-modulated radiotherapy for locally advanced cervical cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2012, 17(7): 644-647.