

[文章编号] 1000-2200(2017)07-0864-04

· 临床医学 ·

紫杉醇或多西他赛联合奈达铂 在宫颈癌新辅助化疗中的疗效及安全性

王蓓蓓,李玉芝,王丽华,李燕华,郭祥瑞

[摘要] **目的:**评价紫杉醇或多西他赛分别联合奈达铂用于 I b2 ~ II b 期宫颈癌病人行根治术前新辅助化疗的疗效及安全性。**方法:**选择经病理确诊的 48 例 I b2 ~ II b 期宫颈癌病人作为研究对象,根据化疗方案不同分为紫杉醇 + 奈达铂组 24 例,多西他赛 + 奈达铂组 24 例,分别于根治性子宫切除术前/根治性放疗前行辅助化疗 1 个周期,比较 2 种化疗方案的疗效和不良反应。**结果:**紫杉醇 + 奈达铂组总有效率和多西他赛 + 奈达铂组总有效率分别为 83.33% 和 79.17%,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);紫杉醇 + 奈达铂组完全缓解率(29.17%) 高于多西他赛 + 奈达铂组(16.67%),但差异无统计学意义 ($P > 0.05$);2 组手术切除率均为 100%,紫杉醇 + 奈达铂组术后病理不良预后高危因素发生率为 33.33%,多西他赛 + 奈达铂组为 16.67%;紫杉醇 + 奈达铂组术后 3 年无瘤生存率和 3 年总生存率分别为 91.67% 和 95.83%,多西他赛 + 奈达铂组分别为 87.50% 和 95.83%,2 组差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);2 组化疗不良反应总发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论:**紫杉醇或多西他赛分别联合奈达铂用于 I b2 ~ II b 期宫颈癌术前新辅助化疗安全有效,2 种化疗方案疗效相近,不良反应相似,病人均可以耐受。

[关键词] 宫颈肿瘤;新辅助化疗;奈达铂;紫杉醇;多西他赛

[中图分类号] R 737.33 **[文献标志码]** A **DOI:**10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.07.008

The efficacy and safety of paclitaxel or docetaxel combined with nedaplatin in the neoadjuvant chemotherapy of cervical cancer

WANG Bei-bei, LI Yu-zhi, WANG Li-hua, LI Yan-hua, GUO Xiang-ru

(Department of Gynecologic Oncology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of the neoadjuvant chemotherapy of paclitaxel or docetaxel combined with nedaplatin in stage I b2 ~ II b cervical cancer. **Methods:** A total of 48 patients with stage I b2 ~ II b cervical cancer diagnosed by pathology were investigated, and divided into the paclitaxel plus nedaplatin group and docetaxel plus nedaplatin group (24 cases each group). The paclitaxel plus nedaplatin group and docetaxel plus nedaplatin group were treated with neoadjuvant chemotherapy for 1 cycle before radical hysterectomy and radical radiation therapy, respectively. The clinical effect and adverse reaction between two groups were compared. **Results:** The total effective rates in paclitaxel plus nedaplatin group and docetaxel plus nedaplatin group were 83.33% and 79.17%, respectively, and the difference of which was not statistically significant ($P > 0.05$). The complete remission rates in paclitaxel plus nedaplatin group and docetaxel plus nedaplatin group were 29.17% and 16.67%, respectively, and the difference of which was not statistically significant ($P > 0.05$). The excision rate in two groups was 100%. The incidence rates of high risk factors of postoperative adverse prognosis in paclitaxel plus nedaplatin group and docetaxel plus nedaplatin group were 33.33% and 16.67%, respectively. The 3-year free tumor survival rates and overall survival rates in paclitaxel plus nedaplatin group and docetaxel plus nedaplatin group were 91.67% & 95.83% and 87.50% & 95.83%, respectively, and the differences of which were not statistically significant ($P > 0.05$). The difference of the total incidence rate of adverse reaction between two groups was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusions:** The neoadjuvant chemotherapy of paclitaxel or docetaxel combined with nedaplatin in stage I b2 ~ II b cervical cancer is safe and effective. The clinical effect and adverse reaction of two methods are similar, and patients can tolerate.

[Key words] cervical neoplasms; neoadjuvant chemotherapy; nedaplatin; paclitaxel; docetaxel

宫颈癌是发展中国家高发病率和死亡率的妇科恶性肿瘤,局部晚期宫颈癌是一组具有不良预后

因素的高危宫颈癌,手术或放疗效果欠佳。近年对部分肿瘤直径超过 4 cm 的 I b2 ~ II b 期局部晚期宫颈癌病人给予术前新辅助化疗,从而使病人获得满意的根治性手术,为临床提供了一种可能的综合治疗选择。尽管存在争议,学术探讨依然活跃。诸多临床研究^[1-5]表明,合理的术前化疗可以缩小肿瘤体积,局限病灶范围,提高手术切除率,达到改善

[收稿日期] 2017-01-30

[基金项目] 安徽省教育厅科研基金项目(KJ2015B047by)

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 肿瘤妇科,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 王蓓蓓(1984 -),女,硕士,主治医师。

病人预后的效果,而优化给药方案是提高其疗效并降低不良反应的重要因素。本研究对单一疗程紫杉醇/多西他赛分别联合奈达铂用于 I b2 ~ II b 期宫颈癌根治术前新辅助化疗的疗效及安全性进行探索,旨在为宫颈癌临床治疗决策选择可行的新辅助化疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 2 月至 2013 年 12 月我院肿瘤妇科收治的宫颈癌病人为研究对象。入选

标准:经宫颈活体组织病理检查诊断为宫颈癌,并由 2 名有经验的肿瘤妇科高级职称医生进行盆腔三合诊检查结合影像学检查结果明确,国际妇产科联盟 FIGO(2009 年)分期为 I b2 ~ II b 期,年龄 65 岁以下的初始治疗病人,血常规及肝肾功能基本正常,无内科严重并发症,无化疗和手术禁忌证,共纳入符合入选标准的病人 48 例,年龄 27 ~ 64 岁。48 例病人知情同意后根据化疗方案入组,其中紫杉醇 + 奈达铂组 24 例,多西他赛 + 奈达铂组 24 例。2 组病人一般资料均具有可比性(见表 1)。

表 1 2 组病人一般资料比较

分组	n	年龄/岁		肿瘤直径/cm		FIGO 分期			病理类型		组织学分级		
		<45	≥45	<6	≥6	I b2	II a	II b	鳞癌	腺癌	G1	G2	G3
紫杉醇 + 奈达铂组	24	9	15	18	6	7	8	9	21	3	0	17	7
多西他赛 + 奈达铂组	24	8	16	20	4	5	7	12	21	3	2	16	6
χ^2	—	0.09		0.51		0.83			0.01		5.74		
P	—	>0.05		>0.05		>0.05			>0.05		>0.05		

1.2 治疗方法 紫杉醇 + 奈达铂组:化疗当日紫杉醇 175 mg/m²,稀释浓度为 0.35 mg/mL,静脉滴注(静滴)3 h,静滴前 12 h、6 h 各口服地塞米松 7.5 mg,静滴前 0.5 h 分别肌内注射苯海拉明 50 mg 及静脉推注(静注)西米替丁 400 mg,以预防发生过敏反应。多西他赛 + 奈达铂组:化疗当天多西他赛 75 mg/m²,稀释浓度 ≤ 0.9 mg/mL,静滴 ≥ 1 h,静滴前 12 h、6 h 各口服地塞米松 7.5 mg。2 组均于次日应用奈达铂 80 mg/m²,0.9% 氯化钠注射液稀释浓度为 0.2 mg/mL,静滴 2 h,再滴入 ≥ 1 000 mL 液体。2 组病人于化疗结束 2 ~ 3 周后,重新行盆腔三合诊及影像学检查评估疗效。2 组病人均在化疗后行经腹广泛性子宫切除 + 盆腔淋巴结清扫术,双侧附件视病人病情及年龄选择切除或保留,对术后标本病检发现有 ≥ 2 个中危或 1 个以上高危因素者予以相应的补充放疗和/或化疗。

1.3 观察指标及评价标准 观察指标:2 组病人新辅助化疗前后宫颈局部肿块最大横径与纵径及盆腔变化情况,化疗期间不良反应及术后复发转移中高危因素包括宫颈深肌层浸润、脉管癌栓、宫旁浸润、手术切缘阳性、淋巴结转移等,手术日至末次随访日 3 年无瘤生存率和 3 年总生存率。评价标准:化疗效果采用 WHO 实体肿瘤疗效标准判定,以化疗结束后 2 ~ 3 周肿瘤的两个最大直径乘积判定。完全缓解(CR)为肉眼肿瘤完全消退,部分缓解(PR)为瘤体两个最大直径乘积缩小 ≥ 50%,稳定(SD)为瘤

体两个最大直径乘积缩小 < 50% 或增大 < 25%,进展(PD)为瘤体两个最大直径乘积增大 ≥ 25% 或发现新病灶。总有效率 = (CR 例数 + PR 例数)/总例数。化疗不良反应以 WHO 抗肿瘤药物不良反应分度标准分为 0 ~ IV 度,其中 0 度为无反应, I 度为轻度反应, II 度为中度可耐受, III 度为中度不可耐受, IV 度为有严重并发症。临床预后以术后标本病理结果及随访 36 个月无瘤生存率和总生存率评估。

1.4 统计学方法 采用 *t* 检验、 χ^2 检验和秩和检验。

2 结果

2.1 近期疗效 1 周期化疗结束后 2 ~ 3 周,2 组全部完成根治性子宫切除术,手术切除率均为 100%,2 组术前肿瘤直径差异无统计学意义($P > 0.05$),化疗后 2 组肿瘤直径均缩小($P < 0.01$),2 组总有效率差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表 2)。2 组均无切缘阳性病例,手术切除标本病理组织学检查显示中高危预后因素的差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表 3)。

2.2 复发转移及预后 2 组随访时间平均 46 个月(36 ~ 57 个月),3 年随访期末,紫杉醇 + 奈达铂组肿瘤复发 2 例,其中存活 1 例,死亡 1 例;多西他赛 + 奈达铂组肿瘤复发及远处转移 3 例,其中存活 2 例,死亡 1 例。2 组 3 年无瘤生存率和总生存率差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表 4)。

表2 2组肿瘤直径比较(cm)

分组	n	化疗前($\bar{x} \pm s$)	化疗后($\bar{d} \pm s_d$)	t	P
紫杉醇+奈达铂组	24	4.83 ± 0.76	-2.44 ± 1.68	7.12	<0.01
多西他赛+奈达铂组	24	4.83 ± 1.21	-1.63 ± 1.39	5.72	<0.01
t	—	0.40	0.19	—	—
P	—	>0.05	>0.05	—	—

表3 2组病人化疗效果比较(n)

分组	n	CR	PR	SD	PD	总有效率/%	u_c	P
紫杉醇+奈达铂组	24	7	13	4	0	83.33		
多西他赛+奈达铂组	24	4	15	5	0	79.17	0.90	>0.05
合计	48	11	28	9	0	81.25		

表4 2组病人术后病理情况及预后比较[n;百分率(%)]

分组	n	病理参数					预后(3年)	
		深肌层浸润	脉管癌栓	宫旁浸润	淋巴结转移	切缘阳性	无瘤生存	总生存
紫杉醇+奈达铂组	24	10(41.67)	3(12.50)	0(0.00)	8(33.33)	0(0.0)	22(91.67)	23(95.83)
多西他赛+奈达铂组	24	11(45.83)	0(0.00)	1(4.17)	3(12.50)	0(0.0)	21(87.50)	23(95.83)
合计	48	22(45.83)	3(6.25)	1(2.08)	11(22.92)	0(0.0)	43(89.58)	46(95.83)
χ^2	—	0.09	3.20	1.02	2.95	—	0.22	0.01
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	—	>0.05	>0.05

表5 2组病人化疗不良反应比较[n;百分率(%)]

分组	n	胃肠道反应 I~II度	神经毒性 I~II度	骨髓抑制		肝功能损害 I~II度	总发生率
				I~II度	III度		
紫杉醇+奈达铂组	24	9(37.50)	5(20.83)	4(16.67)	0(0.00)	1(4.17)	19(79.17)
多西他赛+奈达铂组	24	7(29.17)	4(16.67)	6(25.00)	1(4.17)	0(0.00)	18(75.00)
合计	48	16(33.33)	9(18.75)	10(20.83)	1(2.09)	1(2.09)	37(77.08)
χ^2	—	0.38	0.14	0.51	1.02	1.02	0.12
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

手段,化疗仅作为辅助手段。2006年FIGO指南推荐应用以铂类为基础的新辅助化疗,2012版和2015版FIGO指南更新为倾向于不推荐,而美国国立综合癌症网络(NCCN)指南则从未推荐应用,可见把新辅助化疗作为局部晚期宫颈癌病人的标准治疗尚为时过早。但我国幅员辽阔,各地医疗水平参差不齐,大部分基层医院放疗设备及技术落后,面对发病率居高不下的中晚期宫颈癌,临床需要一种既能提高手术切除率又可避免放疗相关并发症的综合治疗方案。因此,新辅助化疗在发展中国家特别是基层临床获得了更多的支持。诸多研究^[4-8]显示出新辅助化疗能缩小肿瘤体积,有利于肿瘤的完整切除,最大限度地保护周围正常组织,可能降低术后并发症的发生^[7],并可能改善宫旁浸润、降低分期,为部分不能手术者创造手术机会,改善病人生存结局。本

2.3 不良反应 2组病人均在预期内顺利完成单一疗程新辅助化疗,不良反应多发生于化疗后1周内,主要为胃肠道反应、骨髓抑制、肝功能损害及周围神经病变等。仅多西他赛+奈达铂组发生1例(4.17%)Ⅲ度骨髓抑制,经对症处理后缓解,未影响进一步的手术治疗。2组病人化疗不良反应总发生率差异无统计学意义($P>0.05$)(见表5)。

3 讨论

宫颈癌是最常见的女性生殖系统恶性肿瘤,其治疗指南虽在不同国家不同机构有着不同的认定标准,然而根治性手术与放疗依然是常规治疗的主要

研究设计考虑到部分对术前化疗无反应甚或是进展的病例,继续行后续化疗可能会增加病人的不良预后,故探索采用单一疗程方案,以缩短因化疗造成的手术或放疗延期。本研究中大部分病例在新辅助化疗后肿瘤直径参数较前明显减小,局部病变有不同程度的改善,均获得了完整手术切除的临床治疗收益,且有较好的术后病理结果及3年无瘤生存率和3年总生存率。紫杉醇+奈达铂组CR率和近期有效率均高于多西他赛+奈达铂组,但高危预后因素发生的例数和个数亦高于多西他赛+奈达铂组。截止3年随访期末,紫杉醇+奈达铂组发生复发转移的病例均出自高危预后因素者,而多西他赛+奈达铂组3例复发转移病例(其中1例死亡),其术后病理均不含高危预后因素。这一结果是否能够证明新辅助化疗后混淆了标本的病理学因素,从而误导术

后辅助治疗选择不足,其对远期预后的影响欠缺充分的证据支持。进一步分析发现,不同期别的病人近期效果与术后标本的病理检查结果虽然无明显差异,但病例中总淋巴转移率(11/48,22.92%)在巨块型(5/10,50.00%)及腺癌(3/6,50.00%)标本中比例显著增高,而 CR 率在巨块型(1/10,10.00%)和腺癌(0/6,0.00%)中则明显降低。本研究随访中还发现紫杉醇 + 奈达铂组死亡 1 例,为腺癌 II b 期 G3 病人,多西他赛 + 奈达铂组 1 例巨块型病人发生了肺转移,这些结果提示新辅助化疗可能对这两类病人作用较弱,其证实还需大样本的长期观察。

目前,对于 I b2 ~ II b 期宫颈癌尚无研究证实新辅助化疗的最佳给药方案。与直接手术相比,新辅助化疗可以改善局部病变,达到明显的近期临床缓解^[6];比同步放化疗耐受性好,不良反应少^[9],顺铂联合紫杉醇在具有高危险因素宫颈癌辅助化疗中可获得较好的疗效^[8]。另一项研究则提示卡铂联合紫杉醇明显提高了 I b2 ~ II a 期病人手术率及病理预后因素,降低术后同步放化疗的概率^[6]。研究者多认为新辅助化疗用于 I b2 ~ II a 期巨块型宫颈癌并不影响实施根治性手术,推荐以铂类药物为基础的联合化疗方案^[1-3]。本研究紫杉醇/多西他赛分别与奈达铂联用于 I b2 ~ II b 期宫颈癌术前辅助化疗。单一疗程结束后,2 种方案在缩小肿瘤体积、提高手术切除率、减少中高危因素及改善预后方面均取得了较好的效果。所有病人均在预期内完成了治疗,不良反应主要是胃肠道反应、周围神经毒性及骨髓抑制,多为 I ~ II 度。多西他赛 + 奈达铂组有 1 例病人在化疗后 1 周内出现 III 度骨髓抑制,经对症处理后缓解。2 组均有部分病例发生肢体远端麻木和局部皮疹,因症状较轻,未作处理,1 周后逐渐消退,没有因不良反应中断治疗者,病人依从性较好。化疗结束 2 ~ 3 周后复查血常规、生化常规等均未见明显异常。表明其近期疗效较好,不良反应较轻,病人可耐受。2 种化疗方案同样有效安全,紫杉醇 + 奈达铂组 CR 率优于多西他赛 + 奈达铂组,联合化疗使肿瘤在短时间内消退的概率和程度高于既往的单一药物治疗。提示在根治性手术或放疗前实施适度的新辅助化疗,可为宫颈癌尤其是 II b 期病人改善手术条件。其是否能降低肿瘤细胞繁殖活力,减少术中播散和控制亚临床病变,清除或抑制可能存

在的微小转移灶及降低复发的潜在危险,防止远期转移等尚需更深入的研究加以揭示认定。

本研究尚在动态随访中,现阶段的观察结果表明,紫杉醇/多西他赛分别与奈达铂联用于 I b2 ~ II b 期宫颈癌行术前单一疗程辅助化疗是一种可行的治疗方案。其最终的临床治疗获益与风险,期待着进一步随访。

[参 考 文 献]

- [1] DE AZEVEDO CR, THULER LC, DE MELLO MJ, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiation in cervical carcinoma: a review [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(4): 729.
- [2] SINGH U, AHIRWAR N, RANI AK, *et al.* The efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy in treatment of locally advanced carcinoma cervix [J]. *J Obstet Gynecol India*, 2013, 64(4): 273.
- [3] ANGIOLI R, PLOTTI F, LUVERO D, *et al.* Feasibility and safety of carboplatin plus paclitaxel as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced carcinoma cancer: a pilot study [J]. *Tumor Biol*, 2014, 35(3): 2741.
- [4] YAMAGUCHI S, NISHIMURA R, YAEGASHI N, *et al.* Phase II study of neoadjuvant chemotherapy with irinotecan hydrochloride and nedaplatin followed by radical hysterectomy for bulky stage I b2 to II b, cervical squamous cell carcinoma: Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG 1065) [J]. *Oncol Rep*, 2012, 28(2): 487.
- [5] SHOJI T, TAKATORI E, SAITO T, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy using platinum- and taxane-based regimens for bulky stage Ib2 to IIb non-squamous cell carcinoma of the uterine cervix [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(3): 657.
- [6] PRUEKSARITANOND N, CHAISARN P, YANARANOP M. The efficacy of neoadjuvant paclitaxel-carboplatin chemotherapy followed by radical hysterectomy compared to radical hysterectomy alone in bulky stage I B-II A cervical cancer [J]. *J Med Assoc Thai*, 2012, 95(Suppl 3): S55.
- [7] MIZUNUMA M, YOKOYAMA Y, FUTAGAMI M, *et al.* The pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts therapeutic response to radiation therapy and concurrent chemoradiation therapy in uterine cervical cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2015, 20(5): 1.
- [8] HOSAKA M, WATARI H, KATO T, *et al.* Clinical efficacy of paclitaxel/cisplatin as an adjuvant chemotherapy for patients with cervical cancer who underwent radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy [J]. *J Surg Oncol*, 2012, 105(6): 612.
- [9] SONODA K, YAHATA H, ICHINOE A, *et al.* Retrospective Analysis of Concurrent Chemoradiation with Ariweekly Cisplatin plus 5-Fluorouracil Versus Weekly Cisplatin in Cervical Cancer [J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(6): 3447.

(本文编辑 刘畅)