

• 临床研究 •

吉西他滨联合奈达铂治疗复发性宫颈癌的临床疗效

刘 阳¹, 王 敏²

1. 上海交通大学附属第六人民医院 妇产科, 上海 201306

2. 中国医科大学附属盛京医院 妇产科, 辽宁 沈阳 110004

摘要: **目的** 研究吉西他滨联合奈达铂治疗复发性宫颈癌的疗效和安全性。**方法** 将2012年2月—2014年1月上海交通大学附属第六人民医院收治的98例宫颈癌复发患者作为研究对象, 通过随机抽样分为治疗组和对照组, 每组各49例。治疗组静脉滴注注射用吉西他滨 1 g/m^2 加入0.9%生理盐水100 mL, 持续30 min, 每个化疗周期前3周的第1天使用; 注射用奈达铂 80 mg/m^2 用0.9%生理盐水稀释至500 mL后静脉滴注, 滴注时间至少为60 min, 每个周期的第1周第1天使用。对照组吉西他滨使用方法与治疗组一致; 注射用顺铂 30 mg/m^2 注入0.9%生理盐水30 mL后静脉滴注, 每个周期的第1周前3 d时每天使用。两组都以28 d为1个疗程, 并至少治疗2个疗程。治疗结束后, 比较两组的临床疗效和毒副作用情况。**结果** 治疗组和对照组治疗有效率分别为63.27%、55.10%, 两组比较差异无统计学意义。在毒副作用方上, 两组脱发、白细胞下降、心脏毒性、肺毒性、肝损害以及皮疹的发生率差异无统计学意义。治疗组血小板降低发生率高于对照组, 但在恶心呕吐、血红蛋白下降和肾脏损害的发生率均明显低于对照组, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 吉西他滨联合奈达铂或顺铂治疗复发性宫颈癌的临床疗效无差异, 但吉西他滨联合奈达铂的毒副反应较小, 有利于减少患者化疗痛苦, 提高患者依从性。

关键词: 吉西他滨; 奈达铂; 顺铂; 复发性宫颈癌**中图分类号:** R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2014)06-0611-04**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2014.06.007**Clinical efficacy of gemcitabine combined with nedaplatin in treatment of recurrent cervical cancer**LIU Yang¹, WANG Min²

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Sixth Affiliated People's Hospital of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201306, China

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

Abstract: **Objective** To explore the efficacy and safety of Gemcitabine combined with Nedaplatin in the treatment of recurrent cervical cancer. **Methods** Recurrent cervical cancer patients (98 cases) who came to the Sixth Affiliated People's Hospital of Shanghai Jiao Tong University from February 2012 to January 2014 were randomly divided into treatment and control groups ($n = 49$) by the method of simple random sampling. The patients in the treatment group were given Gemcitabine for iv injection (1 g/m^2) by adding in 0.9% normal saline (100 mL), slowly dripping for 30 min, and used on day 1 of the fore three weeks in each chemotherapy cycle. They were injected with Nedaplatin for iv injection (80 mg/m^2) by adding in 0.9% normal saline (500 mL), slowly dripping for 60 min, and used on day 1 of the first week in each chemotherapy cycle. The patients in the control group were treated with Gemcitabine for iv injection, and the usage and dosage were the same as those in the treatment group. They were iv injected with Cisplatin for (30 mg/m^2) by adding in 0.9% normal saline (30 mL) used on fore 3 d of the first week in each chemotherapy cycle. One course was 28 d in both groups and all the patients accepted the treatment for 2 courses at least. Efficacy and side effects of the two groups were compared after the treatment. **Results** The effective rates in the treatment and control groups were 63.27% and 55.10%,

收稿日期: 2014-04-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30973189)

作者简介: 刘 阳 (1974—), 女, 主治医师, 研究方向为妇科肿瘤的治疗。Tel: 18017579979 E-mail: liuyang11211@126.com

without significant differences. On adverse reactions, there were no significant differences between the two groups in hair loss, reduced leukopenia, cardiac toxicity, pulmonary toxicity, liver damage, and skin rash. The incidence of reduced platelets in the treatment group was higher than that in the control group, but incidence of nausea, vomiting, reduced hemoglobin, and kidney damage was significantly lower than those in the control group with significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** There is no difference between Gemcitabine combined with Nedaplatin or Cisplatin in the treatment of recurrent cervical cancer, but the main side effects are small, which could help the patients reduce the pain and improve the chemotherapy compliance.

Key words: gemcitabine; nedaplatin; cisplatin; recurrent cervical cancer

宫颈癌是一类较为常见的妇科恶性肿瘤, 每年全球约有 50 万新发病例, 已经成为全球妇科患者第二大恶性肿瘤^[1-2]。近年来随着诊治水平的提高, 宫颈癌的治疗有了很大的突破, 但是依然有较大一部分宫颈癌患者经治疗后出现复发现象。

复发性宫颈癌是指初发宫颈癌经治疗痊愈后发生肿瘤复现, 并且复发的肿瘤病理类型与初发时一致^[3]。复发性宫颈癌病情严重, 预后往往较差, 是宫颈癌患者死亡的重要原因。虽然各类新药层出不穷, 但是治疗宫颈癌的最佳方案仍在不断探索中, 现多以顺铂联合放疗等联合方案进行治疗。上海交通大学附属第六人民医院妇产科采用吉西他滨联合奈达铂治疗复发性宫颈癌取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2012 年 2 月—2014 年 1 月上海交通大学附属第六人民医院妇产科收治的复发性宫颈癌患者作为研究对象。入选标准: (1) 患者对本次研究知情同意; (2) 患者经病理证实为鳞癌, 并参照国际妇产科联盟 (FIGO) 进行分期^[4]; (3) 患者年龄 30~70 岁; (4) 患者肝肾功能无异常; (5) 患者心肺功能正常; (6) 患者血象基本正常; (7) 患者预计生存期大于 6 个月。

排除标准: (1) 患者为宫颈癌初发; (2) 患者合并其他系统疾病, 基础状况较差; (3) 患者药物依从性较差, 不能完成本次研究的规定疗程。经筛选后共 98 例患者符合本次研究要求, 年龄 30~70 岁, 平均 (49.84 ± 8.03) 岁, 临床分期为 IIa 15 例、IIb 24 例、IIIa 30 例、IIIb 29 例。

1.2 药品

注射用吉西他滨由江苏豪森药业股份有限公司生产, 规格为 200 mg/瓶, 产品批号 110302; 注射用奈达铂由齐鲁制药有限公司生产, 规格为 10 mg/瓶, 产品批号 11012409; 注射用顺铂由齐鲁制药有限公司生产, 规格为 20 mg/瓶, 产品批号 11042163。

1.3 分组和治疗方法

通过随机抽样分为治疗组 and 对照组, 每组各 49 例。治疗组年龄 32~70 岁, 平均 (50.37 ± 7.81) 岁, 临床分期为 IIa 7 例、IIb 11 例、IIIa 16 例、IIIb 15 例。对照组年龄 30~68 岁, 平均 (49.68 ± 8.48) 岁, 临床分期为 IIa 8 例、IIb 13 例、IIIa 14 例、IIIb 14 例。两组患者的年龄、临床特征差异无统计学意义, 具有可比性。

治疗组静脉滴注注射用吉西他滨 1 g/m^2 加入 0.9% 生理盐水 100 mL, 持续 30 min, 1 次/周, 每个化疗周期前 3 周的第 1 天使用; 注射用奈达铂 80 mg/m^2 用 0.9% 生理盐水稀释至 500 mL 后静脉滴注, 滴注时间至少为 60 min, 每个周期的第 1 周第 1 天时使用。对照组吉西他滨使用方法与治疗组一致; 注射用顺铂 30 mg/m^2 注入 0.9% 生理盐水 30 mL 后静脉滴注, 每个周期的第 1 周前 3 d 时每天使用。两组都以 4 周为 1 个疗程, 并至少治疗 2 个疗程^[5-6]。

在每个化疗周期前后均对患者的肝肾功能、心电图、胸片以及血常规等项目进行密切观察, 在化疗同时对患者进行保肝、护胃、利尿以及止吐等对症治疗。化疗期间若白细胞 $\leq 3.0 \times 10^9/\text{L}$, 中性粒细胞 $\leq 1.6 \times 10^9/\text{L}$ 时使用粒细胞集落刺激因子 (G-CSF); 若血小板 $\leq 75 \times 10^9/\text{L}$ 时给予白介素-11; 血红蛋白 $\leq 80 \text{ g/L}$ 时使用促红细胞生成素。在每次进行下个周期化疗前必需保证患者血象及各类生化指标处于正常范围之内, 否则暂时停止化疗计划。

1.4 评价方法和标准

两组患者疗效按世界卫生组织 (WHO) 实体肿瘤客观评定标准进行评价^[7]。完全缓解 (complete response, CR) 表示肿瘤原发灶及转移灶完全消退并且未出现新的病灶; 部分缓解 (partial response, PR) 表示在无新病灶出现的情况下肿瘤体积缩小 $\geq 50\%$; 稳定 (stable disease, SD) 表示肿瘤体积虽有缩小但缩小程度 $\leq 50\%$; 疾病进展 (progressive

disease, PD) 表示肿瘤体积未缩小, 甚至出现新的病灶。

总有效率 = (CR + PR) / 总例数

1.5 不良反应

以 WHO 抗肿瘤药物急性及亚急性毒性反应评价标准将患者的不良反应分为 0~IV 度^[8], 观察治疗期间患者脱发、消化道反应、血象变化、心肺毒性、肝肾功能及皮疹的发生情况。

1.6 统计学方法

数据采用 SPSS 17.0 统计软件进行处理, 计数资料用 χ^2 检验, 计量资料采用 t 检验进行分析。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

治疗组 CR 5 例, PR 26 例, 有效率为 63.27%,

对照组 CR 4 例, PR 23 例, 有效率为 55.10%, 两组有效率比较差异无统计学意义, 见表 1。

2.2 两组患者不良反应比较

两组患者在 2 个疗程的化疗过程中出现的不良反应主要为脱发、恶心、呕吐、骨髓抑制、皮疹以及肾脏损害。治疗组和对照组恶心、呕吐的发生率分别为 57.14%、83.67%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 血红蛋白下降发生率分别为 36.73%、57.14%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 肌酐升高发生率分别为 6.12%、36.73%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。但血小板下降发生率治疗组为 55.10%, 显著高于对照组的 34.70%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组患者疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	有效率/%
治疗	49	5	26	16	2	63.27
对照	49	4	23	19	3	55.10

表 2 两组患者化疗后毒副作用比较

Table 2 Comparison on side effects of two groups after chemotherapy

组别	n/例	脱发						恶心、呕吐					
		0/例	I /例	II /例	III/例	IV/例	发生率/%	0/例	I /例	II /例	III/例	IV/例	发生率/%
治疗	49	38	5	6	0	0	22.45	21	8	13	4	3	57.14*
对照	49	35	6	7	1	0	28.57	8	4	5	24	8	83.67
组别	n/例	血红蛋白下降						白细胞减少					
		0/例	I /例	II /例	III/例	IV/例	发生率/%	0/例	I /例	II /例	III/例	IV/例	发生率/%
治疗	49	31	6	10	2	0	36.73*	20	8	14	5	2	59.18
对照	49	21	7	18	3	0	57.14	17	9	15	6	2	65.31
组别	n/例	血小板减少						心脏毒性					
		0/例	I /例	II /例	III/例	IV/例	发生率/%	0/例	I /例	II /例	III/例	IV/例	发生率/%
治疗	49	22	8	10	6	3	55.10*	48	0	1	0	0	2.04
对照	49	32	4	6	5	2	34.70	47	2	0	0	0	4.08
组别	n/例	肺毒性						转氨酶升高					
		0/例	I /例	II /例	III/例	IV/例	发生率/%	0/例	I /例	II /例	III/例	IV/例	发生率/%
治疗	49	49	0	0	0	0	0.00	47	1	1	0	0	4.08
对照	49	48	1	0	0	0	2.04	44	1	3	1	0	10.20
组别	n/例	肌酐升高						皮疹					
		0/例	I /例	II /例	III/例	IV/例	发生率/%	0/例	I /例	II /例	III/例	IV/例	发生率/%
治疗	49	46	3	0	0	0	6.12*	45	3	1	0	0	8.16
对照	49	31	11	6	1	0	36.73	44	2	2	1	0	10.20

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

现阶段, 临床治疗宫颈癌虽然存在许多不同的化疗方案, 但是各类方案的根本目的在于提高化疗的疗效并尽可能减少化疗对患者所产生的毒副反应。一种新的化疗药物或者一种新的化疗方案, 都应该旨在控制肿瘤的发展、降低不良反应发生率, 减轻患者服药痛苦并提高患者对该药物或方案的药物依从性。吉西他滨作为一类人工合成的嘧啶核苷类似物, 其结构基本类似于阿糖胞苷, 能抑制核苷酸的代谢, 在 DNA 复制过程中形成障碍, 并且有与铂类药物出现交叉耐药现象的优点^[9]。奈达铂是第二代铂类抗癌新药, 由于其抗癌效果好, 毒副反应相对较少, 在当今治疗各类肿瘤的化疗方案中越来越受到青睐。奈达铂的结构与顺铂类似, 故两者的抗癌作用机制也基本相同, 主要以生成络合物的形式与 DNA 碱基相结合, 从而阻碍 DNA 的复制, 发挥其抗肿瘤的效果^[10]。奈达铂对多种癌症均有效果, 相关报道显示, 奈达铂对治疗头颈部、食管及肺部癌症的疗效都较为肯定, 且患者耐受性较高, 尤其是对鳞癌具有较为肯定的疗效^[11-12]。

虽然治疗组在有效率上略高于对照组, 但差异并没有统计学意义, 同蔡奕等^[13]的研究结果一致。从毒副反应的角度来说, 治疗组虽然优于奈达铂存在剂量限制性毒性导致其在血小板下降情况上不及对照组, 但是在恶心呕吐、血红蛋白下降以及肾脏损害等方面均明显优于对照组, 体现了吉西他滨联合奈达铂的化疗方案在不良反应上的优势, 也说明了其较对照组在减少患者用药痛苦以及提高患者用药依从性上具有更大的临床价值和意义。

笔者认为, 化疗后所出现的不良反应通常会给病人带来痛苦并在一定程度上影响治疗效果, 因此, 在对化疗药物的研究过程中不仅应注意其对于消灭肿瘤本身的效果, 更应在化疗的过程中及时对病患的各类不良反应进行监测并作出相应的处理, 尽量避免由于不良反应所引起的负面影响。本研究采用的吉西他滨联合奈达铂的方案虽然在有效率上基本与吉西他滨联合顺铂相同, 但是从不良反应方面来看却明显优于对照组, 体现了此方案在临床应用中的可行性及其优点。通过本次研究的日常观察也可以发现, 治疗组由于不良反应相对较少, 患者的精神面貌以及同他人交流、沟通情况都要好于对照组,

由此可以看出吉西他滨联合奈达铂的化疗方案在复发性宫颈癌治疗中是值得推广的。

综上所述, 吉西他滨联合奈达铂治疗复发性宫颈癌具有较为肯定的疗效, 且毒副反应较小, 有利于减少患者化疗痛苦, 提高患者依从性。但是由于本次研究病例数较少, 还需在今后的临床工作中继续研究此种化疗方案的可行性并对其进行改善。

参考文献

- [1] Vargas-Hernández V M, Acosta-Altamirano G. Primary prevention of cervical cancer [J]. *Cir Cir*, 2012, 80(3): 291-300.
- [2] 郭方宁. 参麦注射液的抗肿瘤作用研究 [J]. *现代药物与临床*, 2013, 28(1): 21-24.
- [3] 沈晓燕, 崔恒. 复发性和转移性子宫颈癌化疗的研究进展 [J]. *中华妇产科杂志*, 2013, 48(10): 788-791.
- [4] Epstein E, Testa A, Gaurilcikas A, et al. Early-stage cervical cancer: tumor delineation by magnetic resonance imaging and ultrasound—a European multicenter trial [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 128(3): 449-453.
- [5] 刘睿, 曹晓艳, 肖颖, 等. 奈达铂联合吉西他滨治疗老年复发性卵巢癌的疗效 [J]. *中国老年学杂志*, 2012, 32(15): 3190-3191.
- [6] 蓝晓珊, 庞丹梅, 张翼, 等. 吉西他滨联合顺铂方案二线治疗晚期卵巢癌的临床研究 [J]. *癌症进展*, 2013, 11(6): 567-570.
- [7] WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment [S]. 1979.
- [8] 抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO) [J]. *癌症*, 1992, 11(7): 87.
- [9] 唐域, 滕秀志. 吉西他滨联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察 [J]. *中国现代药物应用*, 2010, 4(15): 106-107.
- [10] 柯庆华, 周世琼, 苏小岩, 等. 奈达铂联合甲地孕酮同步放化疗治疗中晚期宫颈癌的近期疗效分析 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2011, 33(8): 629-631.
- [11] 冯莉. 奈达铂和顺铂联合氟尿嘧啶治疗中晚期食管癌的疗效 [J]. *中国现代药物应用*, 2013, 7(18): 164-165.
- [12] 罗龙, 周天骏, 姚和瑞. 含奈达铂与含顺铂化疗方案对晚期非小细胞肺癌疗效与不良反应比较的 Meta 分析 [J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2012, 6(21): 6803-6807.
- [13] 蔡奕, 黄松钦, 罗秋育, 等. 奈达铂与顺铂在局部晚期宫颈癌联合化疗中的疗效比较 [J]. *中国药师*, 2012, 15(8): 1163-1164.