

多西他赛联合顺铂和替吉奥胶囊治疗宫颈癌的临床疗效观察

何茂兰¹, 周斌²

1. 重庆市大足区人民医院 妇产科, 重庆 402360

2. 四川大学华西第二医院 妇产科, 四川 成都 610000

摘要: **目的** 研究多西他赛联合顺铂和替吉奥胶囊治疗宫颈癌的临床疗效和安全性。**方法** 将2011年1月—2013年12月就诊于重庆市大足区人民医院的宫颈癌患者120例随机分为联合治疗、多西他赛、替吉奥胶囊组, 每组40例, 3组患者均在1个疗程的前3天每天静脉滴注注射用顺铂30 mg/m², 联合治疗组在此基础上在第1天静脉滴注多西他赛注射液, 60 mg/m², 同时口服替吉奥胶囊60 mg/m², 2次/d, 连服2周。多西他赛组静脉滴注多西他赛注射液, 用法用量同联合治疗组。替吉奥胶囊组口服替吉奥胶囊, 用法用量同治疗组。21 d为一个疗程, 3组患者共治疗2个疗程。比较3组患者治疗后的临床疗效、肿瘤直径和不良反应发生情况。**结果** 治疗后3组患者的肿瘤直径均显著减小, 同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05, 0.01$); 治疗后, 多西他赛组和替吉奥胶囊组患者肿瘤直径较联合治疗组大, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。联合治疗组、多西他赛组和替吉奥胶囊组的总有效率分别为95.0%、77.5%、80.0%, 后两组的总有效率均显著低于联合治疗组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。3组患者均发生化疗的毒副反应, 发生率为100%, 其中主要包括恶心、呕吐、腹泻、脱发、肾功能损伤、骨髓抑制。3组患者不良反应发生率差异无统计学意义。**结论** 多西他赛联合顺铂和替吉奥胶囊治疗宫颈癌具有良好的临床疗效, 可显著减小肿瘤直径, 且不良反应可控。

关键词: 多西他赛注射液; 注射用顺铂; 替吉奥胶囊; 宫颈癌; 化疗

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2014)07-0753-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.07.013

Observation of clinical efficacy of docetaxel combined with cisplatin and Gimeracil Capsule in the treatment of cervical cancer

HE Mao-lan¹, ZHOU Bin²

1. Department of Obstetrics and Gynecology, The People's Hospital of Dazu Country, Chongqing, 402360, China

2. Department of Obstetrics and Gynecology, West China Second University Hospital, Chengdu 610000, China

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy and safety of docetaxel combined with cisplatin and Gimeracil Capsule in the treatment of cervical cancer. **Methods** Cervical cancer patients (120 cases) who came to the People's Hospital of Dazu Country from January 2011 to December 2013 were randomly divided into combined treatment, docetaxel, and Gimeracil Capsule groups ($n = 40$). The patients in three groups were given cisplatin for iv injection (30 mg/m²) on the first three days of one course. The patients in the combined treatment group were iv administered with Docetaxel Injection (60 mg/m²), and at the same time, they were *po* administered with Gimeracil Capsule (60 mg/m²), twice daily for two weeks. The patients in the docetaxel group were iv administered with Docetaxel Injection, and the usage and dosage were the same as those in the combined treatment group. The patients in the Gimeracil Capsule group were *po* administered with Gimeracil Capsules, and the usage and dosage were the same as those in the combined treatment group. One course was 21 d in three groups and all the patients accepted the treatment for two courses. The clinical efficacy, tumor diameter, and adverse reaction of chemotherapy in three groups were compared. **Results** After treatment, tumor diameter in three groups were significantly decreased, and the difference was statically significant in the same group before and after treatment ($P < 0.05, 0.01$). After treatment, tumor diameters in docetaxel and Gimeracil Capsule groups were larger than that in the combined treatment group, with significant difference ($P < 0.05$). The total effective rates of combined treatment, docetaxel, and Gimeracil Capsule groups were 95.0%, 77.5%, and 80.0%, respectively, and the total effective rate of the last two groups were significantly

收稿日期: 2014-06-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30901596)

作者简介: 何茂兰(1971—), 女, 主治医师。Tel: 13696467911 E-mail: hemaolan05@126.com

lower than that in the combined treatment group, with significant difference ($P < 0.05$). There were side reactions of chemotherapy in three groups, and the incidence was 100%, which mainly included nausea, vomiting, diarrhea, hair loss, kidney damage, and bone marrow suppression. There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions in three groups.

Conclusion Docetaxel combined with cisplatin and Gimeracil Capsule has a good clinical efficacy in the treatment of cervical cancer, which can significantly reduce the tumor diameter and the adverse reactions are under control.

Key words: Docetaxel Injection; cisplatin for iv injection; Gimeracil Capsule; cervical cancer; chemotherapy

宫颈癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一,其发病率在不断增加的同时还呈现年轻化的趋势^[1]。因此,宫颈癌的治疗已经成为了人们关注的热点问题。宫颈癌的传统治疗方法是手术加放化疗治疗,早期宫颈癌患者以手术治疗为主,晚期则以放疗为主^[2],尽管宫颈癌根治术及放疗技术不断发展,但其治疗总体效果并无显著提高,患者的 5 年生存率仅为 50%左右^[3]。手术及放疗均只针对局部病灶,对于转移和扩散的患者疗效较差。宫颈癌患者盆腔脏器周围组织在放疗后出现纤维化,血管被破坏,化疗药物难以进入肿瘤发生部位,因此,传统治疗很少有化疗方案。然而随着化疗药物的发展,新型化疗药物对肿瘤的治疗较以往取得较大改善,已有研究显示以顺铂为核心的多药联合化疗方案可以达到 80% 以上的治疗有效率^[4]。因此,探讨使用多种药物联合化疗的治疗方案在宫颈癌患者中的治疗效果,研究更为有效的化疗方案具有重大意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2011 年 1 月—2013 年 12 月在重庆市大足区人民医院住院治疗的宫颈癌患者 120 例,均经临床病理确诊。入选标准:II 期巨块型(病灶直径 > 4 cm)以及确诊时临床分期为 II、III、IV 期无法先行根治性子宫切除的宫颈浸润癌患者;手术和放化疗后复发的患者。患者年龄 30~57 岁,平均 (46.7 ± 4.4) 岁;鳞癌 90 例,腺癌 27 例,腺鳞癌 3 例,II 期 45 例,III 期 66 例,IV 期 9 例。所有患者均未见严重心、肝、肾功能障碍,均签署知情书及治疗同意书。

1.2 药物

多西他赛注射液由齐鲁制药有限公司生产,规格 0.5 mL:20 mg,产品批号 3090181TA;注射用顺铂由齐鲁制药有限公司生产,规格 10 mg/支,产品批号 3040070E;替吉奥胶囊由齐鲁制药有限公司生产,规格 20 mg/粒,产品批号 304005NH。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机分为联合治疗组、多西他赛组和

替吉奥胶囊组,每组 40 例,治疗组平均 (45.8 ± 7.1) 岁;鳞癌 31 例,腺癌 8 例,腺鳞癌 1 例,II 期 16 例,III 期 20 例,IV 期 4 例。多西他赛组平均年龄 (46.9 ± 6.6) 岁;鳞癌 30 例,腺癌 10 例,腺鳞癌 0 例,II 期 16 例,III 期 22 例,IV 期 2 例。替吉奥胶囊组平均年龄 (48.4 ± 9.2) 岁;鳞癌 29 例,腺癌 9 例,腺鳞癌 2 例,II 期 13 例,III 期 24 例,IV 期 3 例。3 组患者在年龄、病情等方面差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均在化疗前给予地塞米松 10 mg,化疗期间给予常规止吐药预防胃肠道反应以及常规保肝治疗。在 1 个疗程的前 3 天每天静脉滴注注射用顺铂 30 mg/m²,联合治疗组在此基础上在第 1 天静脉滴注多西他赛注射液,60 mg/m²,同时口服替吉奥胶囊 60 mg/m²,2 次/d,连服 2 周。多西他赛组在 iv 注射用顺铂的同时,静脉滴注多西他赛注射液 60 mg/m²。替吉奥胶囊组在 iv 注射用顺铂的同时口服替吉奥胶囊,用药用量同治疗组。21 d 为一个疗程,3 组患者共治疗 2 个疗程。

1.4 观察指标和疗效评价标准^[5-6]

根据 WHO 关于实体肿瘤疗效的评价标准,肿瘤完全消失为完全缓解;肿瘤缩小 50% 以上为部分缓解;肿瘤缩小 50% 以内或未增大为稳定;肿瘤增大为进展。

总有效率 = (完全缓解 + 部分缓解) / 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,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 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 3 组患者肿瘤直径和临床疗效比较

治疗后 3 组患者的肿瘤直径均较治疗前显著减小,同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$);

治疗后,多西他赛组和替吉奥胶囊组患者肿瘤直径较联合治疗组大,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

治疗后,联合治疗组完全缓解 16 例,部分缓解 22 例,总有效率为 95.0%,多西他赛组完全缓解 13 例,部分缓解 18 例,总有效率为 77.5%,替吉奥胶囊组完全缓解 12 例,部分缓解 20 例,总有效率为 80.0%,多西他赛组和替吉奥胶囊组的总有效率均显著低于联合治疗组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 3 组患者肿瘤直径比较 ($\bar{x} \pm s, n = 40$)Table 1 Comparison on tumor diameter in three groups ($\bar{x} \pm s, n = 40$)

组别	肿瘤直径/cm	
	治疗前	治疗后
联合治疗	4.5±1.1	2.9±1.4**
多西他赛	4.6±1.2	3.3±1.1*▲
替吉奥胶囊	4.4±1.4	3.4±1.3*▲

与同组治疗前比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$; 与联合治疗组比较: ▲ $P<0.05$ * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs before treatment in same group ▲ $P<0.05$ vs combined treatment group

表 2 3 组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy in three groups

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	稳定/例	进展/例	总有效率/%
联合治疗	40	16	22	1	1	95.0
多西他赛	40	13	18	7	2	77.5*
替吉奥胶囊	40	12	20	7	1	80.0*

与联合治疗组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs combined treatment group

2.2 不良反应

3 组患者均发生化疗的毒副反应,发生率为 100%,其中主要包括恶心、呕吐、腹泻、脱发、肾功能损伤、骨髓抑制,其中脱发和肾功能损伤主要为 I 度损伤;恶心、白细胞下降、中性粒细胞下降的发生率最高,均超过 90.0%,骨髓抑制通过生白针等积极治疗后均有所缓解。3 组患者不良反应发生率差异无统计学意义,无患者因不良反应而停止治疗方案,不良反应总体可控,见表 3。

3 讨论

多年来,人们一直认为宫颈癌属于化疗不敏感性恶性肿瘤,因此主要通过手术和放疗手段进行治疗^[7],然而手术、放疗仅针对局部病灶,适应证较为狭窄,同时由于新型化疗药物的不断出现,化疗治疗肿瘤尤其是实体瘤的效果逐渐增加^[8],因此,化疗方案在宫颈癌的治疗中也逐渐增多。多西他赛是一种新型的紫杉醇类抗肿瘤药物,具有高效、低毒的特点,通过抑制细胞微管解聚发挥抗肿瘤作用,且具有直接诱导肿瘤细胞凋亡的生理功能^[9]。顺铂是宫颈癌化疗方案中的常用药物,是一种细胞周期非特异性药物,可以有效抑制总量的复制,同时还可特异性的损伤肿瘤细胞的细胞膜,达到抗肿瘤效果^[4]。替吉奥胶囊是一种新型的口服尿嘧啶类药物,

具有临床效果好不良反应小的优点,已有研究证实其在宫颈癌治疗中具有显著疗效^[10]。研究证实,紫杉醇类药物可以与顺铂以及尿嘧啶类药物联用而不会产生交叉耐药性^[11]。因此,本研究采用上述 3 种化疗药物对宫颈癌患者进行治疗。

研究证实,使用多西他赛联合顺铂和替吉奥胶囊治疗宫颈癌具有良好的临床疗效,治疗后患者的肿瘤直径较治疗前显著减小,说明患者的病情得到了有效控制。而使用 WHO 的化疗疗效评估方法进行疗效评估证实,其总有效率为 95.0%,进一步证实了其良好的治疗效果,这与已有的化疗治疗及放化疗联合治疗报道相比具有相同或更好的临床治疗效果^[4,7,10-11]。推测其原因可能是因为这 3 种药物的抗癌机制各不相同,通过协同作用可以更好发挥抑制肿瘤细胞复制、降低肿瘤大小的作用。3 组不良反应发生率差异无统计学意义,提示 3 种药物联合运用在提高治疗效果的同时并不会增加不良反应的发生率,说明使用多西他赛联合顺铂和替吉奥胶囊方案进行治疗是安全可控的。

综上所述,使用多西他赛联合顺铂和替吉奥胶囊的化疗方案治疗中晚期宫颈癌具有良好的治疗效果,可显著减小患者的肿瘤体积,不良反应主要恶心、呕吐、腹泻、脱发、肾功能损伤、骨髓抑制,

表 3 3 组患者化疗后毒副作用比较

Table 3 Comparison on side effects of three groups after chemotherapy

组别	n/例	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/%
联合治疗	40	3	11	23	2	1	92.5	18	8	10	4	0	55.0
多西他赛	40	1	13	24	2	0	97.5	23	3	11	3	0	42.5
替吉奥胶囊	40	3	13	22	2	0	92.5	19	8	10	3	0	52.5
组别	n/例	腹泻						脱发					
		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/%
联合治疗	40	23	7	8	2	0	42.5	6	34	0	0	0	85.0
多西他赛	40	25	7	7	1	0	62.5	5	35	0	0	0	87.5
替吉奥胶囊	40	25	6	7	1	1	62.5	1	39	0	0	0	97.5
组别	n/例	肾功能损伤						白细胞下降					
		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/%
联合治疗	40	20	20	0	0	0	50.0	2	9	20	8	1	95.0
多西他赛	40	22	18	0	0	0	45.0	2	9	18	8	3	95.0
替吉奥胶囊	40	23	17	0	0	0	42.5	3	10	16	9	2	97.5
组别	n/例	中性粒细胞下降											
		0/例	I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%						
联合治疗	40	1	7	14	10	8	97.5						
多西他赛	40	4	5	15	9	7	90.0						
替吉奥胶囊	40	7	3	13	10	7	82.5						

但均可控制,无患者因不良反应停止治疗,证实多西他赛联合顺铂和替吉奥胶囊安全有效,然而由于研究尚未对治疗的长期效果进行评估,因此仍需要进一步的研究。

参考文献

- [1] Arbyn M, Castellsagué X, De Sanjose S, *et al.* Worldwide burden of cervical cancer in 2008 [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(12): 2675-2686.
- [2] Forouzanfar M H, Foreman K J, Delossantos A M, *et al.* Breast and cervical cancer in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis [J]. *Lancet*, 2011, 378(9801): 1461-1484.
- [3] Einstein M H, Rash J K, Chappell R J, *et al.* Quality of life in cervical cancer survivors: Patient and provider perspectives on common complications of cervical cancer and treatment [J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 125(1): 163-167.
- [4] Silva I H, Nogueira-Silva C, Figueiredo T, *et al.* The impact of GGH-401C > T polymorphism on cisplatin-based chemoradiotherapy response and survival in cervical cancer [J]. *Gene*, 2013, 512(2): 247-250.
- [5] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准—Recist [J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90.
- [6] Parker S L, Tong T, Bolden S, *et al.* Cancer statistics, 1996 [J]. *CA: Cancer J Clin*, 1996, 46(1): 5-27.
- [7] 林小红, 罗喜平. 宫颈癌 162 例临床分析 [J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(2): 105-106.
- [8] 谢 莺, 张庆华. 新辅助化疗联合放疗与单纯放疗治疗局部晚期宫颈癌的疗效比较 [J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(6): 445-446.
- [9] 徐晓梅, 谭本仁, 赖水招, 等. 多西他赛联用替吉奥或卡培他滨治疗胃癌的成本-效果分析 [J]. 药物评价研究, 2012, 35(4): 256-260.
- [10] 刘惠兰. 替吉奥单药同步放疗治疗老年中晚期宫颈癌的疗效分析 [J]. 临床医学工程, 2012, 18(12): 1880-1881.
- [11] 李建璜, 李 斌, 蒋海荣, 等. 紫杉醇脂质体联合顺铂及 5-氟尿嘧啶治疗晚期胃癌的临床观察 [J]. 中华肿瘤杂志, 2011, 33(3): 229-231.