

培美曲塞联合顺铂治疗宫颈癌的临床疗效观察

王 蕾, 于明新

辽宁省肿瘤医院 妇科, 辽宁 沈阳 110042

摘要: **目的** 探讨培美曲塞联合顺铂治疗宫颈癌的临床疗效和安全性。**方法** 选择 2010 年 2 月—2014 年 2 月辽宁省肿瘤医院收治的宫颈癌患者 100 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组 50 例。对照组患者在每个化疗疗程的第一天使用注射用顺铂 50 mg/m² 加入 250 mL 生理盐水中静脉滴注, 时间大于 2 h。治疗组患者第一天使用注射用培美曲塞二钠 500 mg/m² 加入 250 mL 生理盐水中静脉滴注, 时间大于 10 min。培美曲塞滴注结束后 30 min 开始滴注注射用顺铂, 用法用量同对照组。两组均以 21 d 为 1 个化疗疗程, 至少进行 4 个疗程的化疗。评价两组患者的临床疗效和毒副反应。**结果** 治疗后, 对照组总有效率为 24.0%, 临床获益率为 52.0%; 治疗组总有效率为 44.0%, 临床获益率为 74.0%, 两组患者总有效率、临床获益率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗过程中, 两组患者均可发生白细胞减少、红细胞减少、中性粒细胞减少、恶心、呕吐、腹泻、发热、口腔黏膜炎等不良反应, 且治疗组的发生率显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗组的无进展生存期 (PFS) 和总生存时间 (OS) 分别平均为 5.2 个月和 10.3 个月, 对照组分别为 3.8 个月和 9.7 个月, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 培美曲塞联合顺铂治疗宫颈癌具有较好的临床疗效, 可降低化疗的不良副反应, 值得临床推广应用。

关键词: 注射用培美曲塞二钠; 注射用顺铂; 宫颈癌

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2015)02 - 0188 - 04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.02.017

Clinical observation of pemetrexed combined with cisplatin in treatment of cervical cancer

WANG Lei, YU Ming-xin

Department of Gynaecology, Liaoning Cancer Hospital, Shenyang 110042, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of pemetrexed combined with cisplatin in treatment of cervical cancer. **Methods** Patients (100 cases) with cervical cancer who came to Liaoning Cancer Hospital from February 2010 to February 2014 were randomly divided into the control and treatment groups, and each group had 50 cases. The patients in the control group were *iv* administered with Cisplatin for injection (50 mg/m² diluted with 250 mL physiological saline) more than 2 h on the first day. The patients in the treatment group were *iv* administered with Pemetrexed Disodium for injection (500 mg/m² diluted with 250 mL physiological saline) more than 10 min. And they were given Cisplatin for injection when pemetrexed dripped 30 min later, while the usage and dosage of Cisplatin for injection were same with control group. One course of treatment was 21 D, and two groups were treated for at least four courses of chemotherapy. The clinical curative effect and adverse reaction in two groups were evaluated. **Results** After treatment, the total effective rate of control group was 24.0%, and the clinical benefit rate was 52.0%, while the total effective rate of treatment group was 44.0%, and the clinical benefit rate was 74.0%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). Adverse reactions such as reducing of white blood cells, red blood cells, and neutropenia, nausea, vomiting, diarrhea, fever, inflammation of oral mucosa can happen in two groups during the course of the treatment, and the incidence rate of treatment group was significantly lower than that of the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). The progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in treatment group were 5.2 months and 10.3 months, respectively, while those in the control group were 3.8 months and 9.7 months, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Pemetrexed combined with cisplatin has the good clinical effect in treatment of cervical cancer, and can reduce the adverse reaction of chemotherapy, which is worth clinical promotion.

Key words: Pemetrexed Disodium for injection; Cisplatin for injection; cervical cancer

收稿日期: 2015-01-30

作者简介: 王 蕾 (1980—), 女, 主治医师, 研究方向是妇科肿瘤的诊断和治疗。Tel: 15002465888 E-mail: wanglei00128@163.com

在女性生殖系统肿瘤中宫颈癌的发病率位于第一位，对其治疗的重要手段为同步放化疗。有文献报道对于 I~II 期的宫颈癌患者应用同步放化疗可将 5 年生存率提高 17%^[1]，同步化疗以顺铂为基础的晚期宫颈癌可将 5 年无复发生存率提高 20%^[2]。然而，患者胃肠道和肾毒性大，故临床应用也受到一定的限制。而近年来培美曲塞在宫颈癌中的应用也逐渐被关注，本研究主要为评价培美曲塞联合顺铂治疗中晚期宫颈癌的有效性、毒性及对生存期的影响，为今后宫颈癌的临床治疗找寻既有效又耐受的治疗方案提供指导。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2010 年 2 月—2014 年 2 月辽宁省肿瘤医院经病理证实为宫颈癌的 100 例患者，年龄 43~74 岁，平均 (47.36±3.74) 岁；病程 2~8 个月，平均 (4.12±1.04) 个月；均以阴道不规则流血收入院。所选患者均符合宫颈癌的临床诊断标准^[3]，并经病理诊断证实为宫颈癌。按 FIGO 分期标准^[4]，经相关检查方法确诊所入选患者的临床分期均在 Ib2 期~IVa 期，肿瘤直径>4 cm。所入选患者治疗前均签署知情同意书。

排除标准^[5] (1) 治疗前就有严重心脑血管疾病以及肝肾功能障碍者；(2) 有血液系统疾病者；(3) 对化疗药物过敏者；(4) 有化疗禁忌症者；(5) 治疗前应用过抗肿瘤治疗药物者。

1.2 药物

注射用培美曲塞二钠由齐鲁制药有限公司生产，规格 0.1 g/支，产品批号 9030022DV；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 37021358。

1.3 分组和治疗方案

将所有患者随机分为对照组和治疗组，每组各 50 例，治疗组年龄 43~67 岁，平均年龄 (46.52±3.63) 岁；其中 Ib2 期 11 例，IIa 期 9 例，IIb 期 13 例，IIIa 期 7 例，IIIb 期 7 例，IVa 期 3 例。病理类型：鳞状细胞癌 37 例，腺癌 11 例，腺角化癌 2 例。对照组患者年龄 45~74 岁，平均年龄 (47.83±3.13) 岁；其中 Ib2 期 10 例，IIa 期 9 例，IIb 期 13 例，IIIa 期 9 例，IIIb 期 8 例，IVa 期 1 例。病理类型：鳞状细胞癌 35 例，腺癌 12 例，腺角化癌 3 例。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义，具有可比性。

对照组患者第一天使用注射用顺铂 50 mg/m²

加入 250 mL 生理盐水中静脉滴注，时间大于 2 h。治疗组患者在第一天使用注射用培美曲塞二钠 500 mg/m²加入 250 mL 生理盐水中静脉滴注，静滴时间大于 10 min；培美曲塞滴注结束后 30 min 开始滴注注射用顺铂，用法用量同对照组。两组患者在化疗前均给予适当水化和利尿，给予叶酸、维生素 B₁₂、地塞米松等。两组患者均以 21 d 为 1 个化疗疗程，至少进行 4 个疗程的化疗。

1.4 临床疗效评定标准^[6]

现有的所有病变完全消失或 3 个月内没有新的病灶为完全缓解 (CR)；患者转移性病变减少 50% 以上为部分缓解 (PR)；肿瘤缩小大于 25% 但小于 50%，且患者无新病灶出现为稳定 (SD)；患者肿瘤减小小于 25%、肿块变大或有新病灶出现为疾病进展 (PD)。

$$\text{总有效率 (RR)} = (\text{CR} + \text{PR}) / \text{总例数}$$

$$\text{临床获益率 (DCR)} = (\text{CR} + \text{PR} + \text{SD}) / \text{总例数}$$

1.5 退出治疗情况

毒副反应参照 WHO 制定的毒性判断标准，共分为 I~IV 级。当患者出现 3 或 4 级毒副反应时需减量或暂停应用原计划治疗方案，当疾病进展时需维持或加量用药物，待患者副反应程度降至 1~2 级或疾病稳定后再次继续原有治疗。当副反应程度严重、原有治疗方案无法继续获得缓解或患者因严重不良反应或个人原因拒绝继续接受治疗时分别记录治疗维持时间及退出治疗原因。

1.6 随访

医治过程中患者每 7 天进行一次血常规及肝肾功能检查。出院后采取专科门诊及电话随访。疗程结束后的头一年每 3 个月进行 1 次随访，第 2 年每 4 个月进行 1 次随访。随访时间 3~28 个月，平均 19.32 个月，随访的终止时间是 2014 年 6 月。总生存时间 (OS) 是指从开始治疗到患者死亡的时间；无进展生存期 (PFS) 是指从开始治疗到肿瘤复发时间。

1.7 统计学方法

统计学分析采用 SPSS 19.0 统计软件，连续变量分析使用 *t* 检验，类别变量分析使用 Fisher 检验确切概率法及统计描述分析法。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后，对照组 CR 1 例，PR 11 例，SD 14 例，总有效率为 24.0%，临床获益率为 52.0%；治疗组

CR 3 例, PR 19 例, SD 15 例, 总有效率为 44.0%, 临床获益率为 74.0%, 两组总有效率、临床获益率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组毒副反应比较

治疗过程中, 两组均可发生白细胞减少、红细

胞减少、中性粒细胞减少、恶心、呕吐、腹泻、发热、口腔黏膜炎等不良反应, 且治疗组的发生率显著低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 两组患者在给予相关治疗后, 均顺利完成了相应方案的治疗, 无退出情况发生。见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	RR/%	DCR/%
对照	50	1	11	14	24	24.0	52.0
治疗	50	3	19	15	13	44.0*	74.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 2 组患者化疗后毒副作用比较

Table 2 Comparison on side effects between two groups after chemotherapy

组别	n/例	白细胞减少						红细胞减少					
		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/%
对照	50	21	5	8	7	9	58	41	3	2	4	0	18
治疗	50	31	2	8	5	4	38*	45	4	1	0	0	10*

组别	n/例	中性粒细胞减少						恶心					
		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/%
对照	50	23	5	6	9	7	54	30	6	4	7	3	40
治疗	50	34	4	7	3	2	32*	41	7	2	0	0	18*

组别	n/例	呕吐						腹泻					
		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/%
对照	50	39	4	3	4	0	22	38	4	5	3	0	24
治疗	50	47	2	1	0	0	6*	46	2	2	0	0	8*

组别	n/例	发热						口腔黏膜炎					
		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/%
对照	50	42	2	2	4	0	16	3	2	3	0	16	
治疗	50	49	1	0	0	0	2*	2	1	0	0	6*	

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组随访情况

所有患者全部完成随访, 随访时间 3~28 个月, 平均 19.32 个月, 治疗组的 PFS、OS 分别平均为 5.2 个月和 10.3 个月, 对照组为 3.8 个月和 9.7 个月。

3 讨论

宫颈癌在女性生殖系统疾病中的发病率排在首位, 一旦发生转移或者复发, 手术或放疗的预后都是不尽人意的, 药物治疗方案的选择仍旧很不成熟。寻找疗效好、毒副反应小的治疗方案一直都是广大临床医生所关注的问题。

临床上常用的铂类药物为顺铂, 是细胞周期非特异性药物, 能够同胞内亲核集团结合, 进而对

DNA 复制过程进行干扰, 达到对肿瘤细胞增殖的抑制作用^[7]。近期研究表明, 顺铂能够增加局部组织对放疗的敏感性, 所有以顺铂为基础的同步化疗均可用于治疗晚期宫颈癌^[8]。临床上顺铂的广泛使用, 使得肿瘤对化疗药物的敏感性降低, 逐渐产生耐药性进而影响临床治疗效果^[9]。此外, 顺铂还具有较大的肝肾毒性, 使得治疗效果以及依从性得不到很好的保证^[10-11]。因此, 若能找到更加有效、毒性低并且不会导致耐药的治疗方案, 对改善患者生存质量、延长患者生存时间具有重要的意义。

培美曲塞是一种含有核心为吡咯嘧啶基团的新叶酸拮抗剂^[12], 能够有效抑制胸腺嘧啶核苷酸、

二氢叶酸还原酶以及甘氨酸酰胺甘酸甲基转移酶，阻断嘌呤、胸腺嘧啶核苷的生物合成，还能破坏叶酸依赖性正常代谢途径，进而使肿瘤细胞核酸的合成受到影响，对肿瘤的生长起到抑制作用^[13-14]。有研究表明，培美曲塞治疗宫颈癌可显著延长患者的生存期，具有较好的临床疗效^[15-16]。培美曲塞和顺铂在对癌症的治疗中都有着不俗的表现，但国内外将两者联合应用于治疗宫颈癌鲜有报道。Miller等^[17]对55名宫颈癌患者应用培美曲塞联合顺铂治疗，其结果显示，2级以上血液毒性中白细胞减少发生率为35%，中性粒细胞减少发生率为28%，RR为31%，PFS和OS分别为5.6个月和10.8个月。本研究中，治疗组2级以上血液毒性中白细胞减少发生率34%，中性粒细胞减少发生率为24%，对照组2级以上血液毒性中白细胞减少发生率为48%，中性粒细胞减少发生率为44%，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。治疗组的PFS和OS分别平均为5.2个月和10.3个月，对照组分别为3.8个月和9.7个月，同Miller等^[17]的报道基本一致，说明培美曲塞联合顺铂治疗宫颈癌是可行的，同时临床疗效也较好。

综上所述，培美曲塞联合顺铂治疗宫颈癌具有较好的临床疗效，可降低化疗的不良反应，值得临床应用推广。

参考文献

- [1] Vale C L, Tierney J F, Davidson S E, *et al.* Substantial improvement in UK cervical cancer survival with chemoradiotherapy: results of a royal college of radiologists' audit [J]. *Clin Oncol*, 2010, 22(7): 590-601.
- [2] Abe A, Furumoto H, Nishimura M, *et al.* Adjuvant chemotherapy following concurrent chemoradiotherapy for uterine cervical cancer with lymphadenopathy [J]. *Oncol Lett*, 2012, 3(3): 571-576.
- [3] Nogueira A, Catarino R, Faustino I, *et al.* Role of the RAD51 G172T polymorphism in the clinical outcome of cervical cancer patients under concomitant chemoradiotherapy [J]. *Gene*, 2012, 504(2): 279-283.
- [4] Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 105(2): 103-104.
- [5] 张克斌, 李晓莹, 王志刚, 等. 术前新辅助化疗治疗局部晚期宫颈癌疗效观察 [J]. *肿瘤基础与临床*, 2012, 25(5): 386-387.
- [6] 中华医学会. 临床诊疗指南(肿瘤分册) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 183.
- [7] Hashemi F A, Akbari E H, Kalaghchi B, *et al.* Concurrent chemoradiation with weekly gemcitabine and cisplatin for locally advanced cervical cancer [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(9): 5385-5389.
- [8] Banerjee R, Roxin G, Eliasziw M, *et al.* The prognostic significance of pretreatment leukocytosis in patients with anal cancer treated with radical chemoradiotherapy or radiotherapy [J]. *Dis Colon Rectum*, 2013, 56(9): 1036-1042.
- [9] Póti Z, Mayer A. Current methods of chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer. Options for reduction of side-effects [J]. *Orv Hetil*, 2013, 154(21): 803-809.
- [10] Grigsby P W, Zigelboim I, Powell M A, *et al.* *In vitro* chemoresponse to cisplatin and outcomes in cervical cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 130(1): 188-191.
- [11] Cho H C, Kim H, Cho H Y, *et al.* Prognostic significance of perineural invasion in cervical cancer [J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2013, 32(2): 228-233.
- [12] 黄汉生, 杨兰平. 培美曲塞联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察 [J]. *实用癌症杂志*, 2012, 5(2): 497-499.
- [13] Joerger M, Omlin A, Cerny T, *et al.* The role of pemetrexed in advanced non small-cell lung cancer: special focus on pharmacology and mechanism of action [J]. *Curr Drug Targets*, 2010, 11(1): 37-47.
- [14] 胡兴胜, 焦顺昌, 张树才, 等. 培美曲塞及吉西他滨分别联合顺铂治疗初治晚期非小细胞肺癌安全性和有效性的随机对照研究 [J]. *中国肺癌杂志*, 2012, 15(10): 569-575.
- [15] Lorusso D, Ferrandina G, Pignata S, *et al.* Evaluation of pemetrexed (alimta, ly231514) as second-line chemotherapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix: the cervix 1 study of the mito (multicentre italian trials in ovarian cancer and gynecologic malignancies) group [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(1): 61-66.
- [16] Goedhals L, van Wiyk A L, Smith B L, *et al.* Pemetrexed (alimta, ly231514) demonstrates clinical activity in chemo-naïve patients with cervical cancer in a phase II single-agent trial [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2006, 16(3): 1172-1178.
- [17] Miller D S, Blessing J A, Ramondetta L M, *et al.* Pemetrexed and Cisplatin for the Treatment of advanced, persistent, or recurrent carcinoma of the cervix: a limited access phase II trial of the gynecologic oncology group [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(25): 2744-2749.