

顺铂或奈达铂联合紫杉醇治疗宫颈癌的疗效比较

赵艳芳¹, 王世辉², 邹余粮³

1. 汉中市宁强县天津医院 妇产科, 陕西 汉中 724400

2. 汉中市宁强县天津医院 检验科, 陕西 汉中 724400

3. 西安交通大学第一附属医院 妇产科, 陕西 西安 710061

摘要: **目的** 对比分析顺铂或奈达铂与紫杉醇联合治疗宫颈癌的疗效。**方法** 选择2012年2月—2015年12月在宁强县天津医院进行诊治的宫颈癌患者160例,按照使用化疗药物的不同分为顺铂组和奈达铂组。顺铂组采取TP化疗方案,奈达铂组采取TN化疗方案,对比两组的疗效、化疗不良反应、住院时间和治疗费用。**结果** 顺铂组的有效率为79.26%,与奈达铂组的82.05%相比无明显差异;奈达铂组I~IV级血红蛋白降低、白细胞减少的发生率均明显高于顺铂组($P < 0.05$),但两组间III~IV级血红蛋白降低、血小板和白细胞减少发生率无明显差异,奈达铂组I~IV级和III~IV级恶心、呕吐发生率均明显低于顺铂组($P < 0.05$);奈达铂组患者的住院时间明显短于顺铂组($P < 0.05$);奈达铂组的治疗费用与顺铂组相比无明显差异。**结论** 顺铂或奈达铂与紫杉醇联合应用于宫颈癌辅助化疗的疗效相似,奈达铂的胃肠道不良反应比顺铂更低,骨髓抑制尽管增加但仍可控,采用奈达铂化疗较顺铂缩短了住院时间,且住院费用并无明显增加,患者更易接受。

关键词: 新辅助化疗; 顺铂; 奈达铂; 紫杉醇; 宫颈癌

中图分类号: R969.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2017)01-0087-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.01.016

Comparison of effect of cisplatin or nedaplatin combined with paclitaxel as an adjuvant chemotherapy for cervical cancer

ZHAO Yan-fang¹, WANG Shi-hui², ZOU Yu-liang³

1. Obstetrics and Gynecology, Ningqiang County Tianjin Hospital, Hanzhong 724400, China

2. Department of laboratory, Ningqiang County Tianjin Hospital, Hanzhong 724400, China

3. Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiao Tong University, Xi'an 710061, China

Abstract: **Objective** To compare the effect of cisplatin or nedaplatin combined with paclitaxel as an adjuvant chemotherapy for cervical cancer. **Methods** Total 160 patients with cervical cancer in Ningqiang County Tianjin Hospital from February 2011 to December 2015 were divided into two groups according to different treatments. Cisplatin group was treated with TP chemotherapy, nedaplatin group was treated with TN chemotherapy, the curative effect, adverse reaction of chemotherapy, hospitalization time and treatment costs were compared between the two groups. **Results** The effective rate of cisplatin group was 79.26% and nedaplatin group's was 82.05%, the two groups had no significant difference; The incidence of I — IV grade hemoglobin, leukocyte of nedaplatin group were significantly higher than those in the cisplatin group ($P < 0.05$), but between the two groups III and IV grade had no significant difference, the incidence of I — IV grade and III — IV grade nausea, vomiting of nedaplatin group were significantly lower than cisplatin group ($P < 0.05$); The hospitalization time of nedaplatin group was significantly shorter than cisplatin group ($P < 0.05$), The cost of treatment between nedaplatin group and cisplatin group had no significant difference. **Conclusion** Cisplatin or nedaplatin combined with paclitaxel has similar efficacy in the neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer, gastrointestinal adverse reactions of nedaplatin are lower than cisplatin, bone marrow suppression increase but still can be controlled, nedaplatin chemotherapy can shorten the duration of hospitalization, and hospitalization expenses were not significantly increased, which makes it more easily accepted by patients.

Key words: neoadjuvant chemotherapy; cisplatin; nedaplatin; paclitaxel; cervical cancer

收稿日期: 2016-05-25

作者简介: 赵艳芳 (1966—), 女, 陕西安康人, 本科, 副主任医师, 研究方向为妇科常见恶性肿瘤的规范化治疗。

Tel: 13809166912 E-mail: zhangyanfang_196612@medicine360.net

宫颈癌作为妇科最常见的恶性肿瘤，其死亡率仅次于乳腺癌^[1]。近年来宫颈癌的发病逐渐呈年轻化的趋势，且发病率逐年升高，极大的威胁着女性的生命健康。宫颈癌的化疗目前尚缺乏统一方案，主要采取铂类为主的联合化疗方案^[2]。奈达铂是新一代的铂类化疗药物，具有较广的抗瘤谱和较高的水溶性，血浆药物浓度是顺铂的10倍，治疗指数较高，且与其他铂类药物无交叉耐药^[3-4]。由于奈达铂在妇科肿瘤化疗中的使用时间较短，相关报道并不多见。本研究对比分析顺铂或奈达铂与紫杉醇联合应用于宫颈癌的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2012年2月~2015年12月在宁强县天津医院进行诊治的宫颈癌患者160例，患者均经宫颈

病理活检证实为宫颈癌，临床分期为I B1~II B期，未进行过化疗，并无明显的化疗禁忌（包括体力状况评分<2、卡氏功能状态评分≥80、中性粒细胞≥ $2.0 \times 10^9/L$ 、白细胞≥ $3.5 \times 10^9/L$ 、血小板≥ $80 \times 10^9/L$ 、血红蛋白≥90 g/L、天冬氨酸氨基转移酶和丙氨酸氨基转移酶水平<正常值上限的两倍）。顺铂组82例，年龄32~65岁，平均 (42.56 ± 11.39) 岁；奈达铂组78例，年龄33~64岁，平均 (44.58 ± 12.25) 岁。本研究获得宁强县天津医院伦理委员会的批准，所有患者均签署知情同意书。两组的基线资料比较差异无统计学意义，具有可比性，见表1。

1.2 治疗方法

顺铂组给予顺铂联合紫杉醇治疗，于给药前1天给予水化补液2 000 mL，先静脉滴注紫杉醇（扬子江药业集团，规格5 mL:30 mg，批号11112603）

表1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison on baseline data between two groups

组别	n	年龄		临床分期				淋巴结转移阳性	宫颈深层浸润阳性	淋巴血管浸润阳性	肿瘤直径>4 cm	低分化
		≤45岁	>45岁	I B1	I B2	II A	II B					
顺铂	82	45	37	31	25	16	10	6	23	11	25	21
奈达铂	78	43	35	30	23	18	7	8	21	12	24	23

175 mg/m²，再静脉滴注70 mg/m²顺铂（江苏豪森药业股份有限公司，规格6 mL:30 mg，批号111026），化疗当日补液3 000 mL。奈达铂组采取奈达铂联合紫杉醇治疗，先静脉滴注紫杉醇175 mg/m²，再静脉滴注奈达铂（江苏奥赛康药业股份有限公司，规格50 mg，批号20111206）80 mg/m²，奈达铂输完后继续补液1 000 mL，同时给予防过敏、止吐等常规治疗。两组化疗过程中均密切监测血压，并注意补镁和补钾。周期间隔为3周，两组患者中121例进行4周期化疗，28例行3周期化疗，11例行5周期化疗。

1.3 观察指标

按WHO规定的标准^[5]判定疗效：肿瘤病灶全部消失为完全缓解（CR）；肿瘤病灶最大直径降低超过50%，未发现新的肿瘤病灶为部分缓解（PR）；肿瘤病灶最大直径增加小于25%或降低小于50%，

未发现新的肿瘤病灶为无变化（ND）；肿瘤病灶最大直径增加超过25%或发现有新的肿瘤病灶为进展（PD）。有效率（RR）为（CR+PR）/总例数。并对两组的化疗不良反应进行分级，分为I~IV级，级别越高，不良反应越严重。对比两组的疗效、化疗不良反应、住院时间和治疗费用。

1.4 统计学分析

采用SPSS15.00软件，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用t检验，组间率的比较用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效对比

顺铂组的有效率为79.26%，与奈达铂组的82.05%相比无明显差异，见表2。

2.2 顺铂组发生不良反应的疗程数

顺铂组共行TP方案化疗326疗程，其中189疗程（57.98%）发生恶心、呕吐，87疗程（26.69%）

表2 两组临床疗效比较

Table 2 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	ND/例	PD/例	RR/%
顺铂	82	28	37	15	2	79.26
奈达铂	78	29	35	13	1	82.05

发生血红蛋白降低, 92 疗程 (28.22%) 发生白细胞减少, 31 疗程 (9.51%) 发生血小板减少, 26 疗程 (7.98%) 发生肝功能损害, 8 疗程 (2.45%) 发生肾功能损害, 见表 3。

2.3 奈达铂组发生不良反应的疗程数

奈达铂组共行 TN 方案化疗 297 疗程, 其中 59 疗程 (19.86%) 发生恶心、呕吐, 116 疗程 (39.06%) 发生血红蛋白降低, 121 疗程 (40.74%) 发生白细胞减少, 46 疗程 (15.48%) 发生血小板减少, 21 疗程 (7.07%) 发生肝功能损害, 无一疗程发生肾功能损害, 见表 4。

2.4 两组不良反应对比

奈达铂组 I ~ IV 级血红蛋白降低、白细胞减少

的发生率均明显高于顺铂组 ($P < 0.05$), 但两组间 III ~ IV 级血红蛋白降低、血小板和白细胞减少发生率无明显差异, 奈达铂组 I ~ IV 级和 III ~ IV 级恶心、呕吐发生率均明显低于顺铂组 ($P < 0.05$), 见表 5。

2.5 两组住院时间和治疗费用对比

奈达铂组患者的住院时间平均为 (3.01 ± 0.58) d, 明显短于顺铂组的 (4.82 ± 0.75) d ($P < 0.05$), 奈达铂组患者的治疗费用平均为 (4536.31 ± 387.24) 元, 顺铂组为 (4351.26 ± 538.72) 元, 两组相比无明显差异。

3 讨论

宫颈癌是临床常见的多发性妇科恶性肿瘤, 发病率仅次于乳腺癌。虽然宫颈癌的化疗方案较多,

表 3 顺铂组发生不良反应的疗程数

Table 3 Number of courses of adverse reactions occurred in cisplatin group

不良反应	I 级		II 级		III 级		IV 级		总计	
	疗程数	占比/%	疗程数	占比/%	疗程数	占比/%	疗程数	占比/%	疗程数	占比/%
恶心、呕吐	115	35.27	43	13.19	31	9.51	0	0	189	57.98
血红蛋白降低	42	12.88	31	9.51	14	4.29	0	0	87	26.69
白细胞减少	51	15.64	26	7.98	15	4.60	0	0	92	28.22
血小板减少	28	8.59	3	0.92	0	0	0	0	31	9.51
肝功能损害	22	6.74	4	1.23	0	0	0	0	26	7.98
肾功能损害	7	2.15	1	0.31	0	0	0	0	8	2.45

表 4 奈达铂组发生不良反应的疗程数

Table 4 Number of courses of adverse reactions occurred in nedaplatin group

不良反应	I 级		II 级		III 级		IV 级		总计	
	疗程数	占比/%	疗程数	占比/%	疗程数	占比/%	疗程数	占比/%	疗程数	占比/%
恶心、呕吐	35	11.78	21	7.01	3	1.01	0	0	59	19.86
血红蛋白降低	64	21.55	40	13.47	12	4.04	0	0	116	39.06
白细胞减少	71	23.91	37	12.46	13	4.38	0	0	121	40.74
血小板减少	41	13.80	4	1.35	1	0.34	0	0	46	15.48
肝功能损害	16	5.39	5	1.68	0	0	0	0	21	7.07
肾功能损害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

表 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	不良反应 分级	恶心、呕吐		血红蛋白降低		白细胞减少		血小板减少		肝功能损害		肾功能损害	
		疗程数	占比/%	疗程数	占比/%	疗程数	占比/%	疗程数	占比/%	疗程数	占比/%	疗程数	占比/%
顺铂	I ~ IV	189	57.98	87	26.69	92	28.22	31	9.51	26	7.98	8	2.45
	III ~ IV	34	10.43	14	4.29	15	4.60	0	0	0	0	0	0
奈达铂	I ~ IV	59	19.86*	116	39.06*	121	40.74*	46	15.48	21	7.07	0	0
	III ~ IV	3	1.01*	12	4.04	13	4.38	1	0.34	0	0	0	0

与顺铂组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs cisplatin group

但大部分的化疗存在效果有限,不良反应严重的问题,部分还存在剂量上的限制性,使宫颈癌的化疗受到一定程度的限制^[6]。顺铂与紫杉醇联合应用于宫颈癌化疗中的疗效已被肯定,但顺铂的胃肠道反应较为明显,且肾毒性严重^[7]。奈达铂主要通过和核苷发生反应,生成“核苷-铂络合物”,并与肿瘤细胞DNA相结合,从而对DNA复制发挥强有力的抑制作用,最终达到杀灭肿瘤细胞的目的^[8]。奈达铂既能单药应用,也能和放疗或其他化疗药物联合使用,对放疗还有增敏作用^[9]。Takekuma M等^[10]将奈达铂应用于50例复发性和晚期宫颈癌患者,治疗有效率高达44.4%。紫杉醇作为细胞特异性药物,能直接杀伤肿瘤细胞;并可以促进微管蛋白的聚合并抑制其解聚,有效维持或提高微管蛋白的稳定性,抑制癌细胞的有丝分裂,发挥放疗增敏作用^[11]。

本研究发现,顺铂组的有效率为79.26%,与奈达铂组的82.05%相比无明显差异,提示顺铂或奈达铂与紫醇联合应用于宫颈癌新辅助化疗的疗效相似。最为常见的毒副反应为恶心、呕吐等胃肠道反应,发生率高达100%。在顺铂上市应用初期,许多患者因发生严重的恶心、呕吐反应而拒绝使用顺铂。随着止吐药物昂丹司琼的使用,顺铂的恶心、呕吐不良反应才有所缓解。本研究中奈达铂组I~IV级和III~IV级恶心、呕吐发生率均明显低于顺铂组($P<0.05$),且奈达铂恶心、呕吐多为轻度I~II级,患者均能自行缓解,一般无需进行特殊治疗。

Sasaki等^[12]对奈达铂进行I期临床试验研究时发现,当给药剂量为 50 mg/m^2 时,患者均未发生骨髓抑制,剂量为 75 mg/m^2 时,患者均能耐受,当剂量达 100 mg/m^2 时,患者发生III~IV级的骨髓抑制,然后把剂量降为 87.5 mg/m^2 ,骨髓抑制的发生率明显下降。本研究奈达铂采用的给药剂量为 80 mg/m^2 ,奈达铂组I~IV级血红蛋白降低、白细胞减少的发生率均明显高于顺铂组($P<0.05$),但两组间III~IV级血红蛋白降低、血小板和白细胞减少发生率无明显差异,对血小板度减少患者注射重组人白介素-11,白细胞下降患者皮下注射粒细胞集落刺激因子等对症治疗后,患者均恢复正常,且均无出血倾向。

因奈达铂肾脏毒性较小,用药时无需进行水化,只需要用药后继续补液1 000 mL即可。而顺铂则需要水化利尿,化疗当日需补液3 000 mL,补液量较多,合并基础疾病较多或老年患者常难以耐受,依

从性较差。奈达铂组患者的住院时间平均为 $(3.01\pm0.58)\text{ d}$,明显短于顺铂组的 $(4.82\pm0.75)\text{ d}$ ($P<0.05$),奈达铂组患者的治疗费用平均为 $(4\,536.31\pm387.24)$ 元,顺铂组为 $(4\,351.26\pm538.72)$ 元,两组相比无明显差异。原因可能是顺铂组患者化疗前后均需进行水化治疗,住院时间最短为4 d,而奈达铂组患者不需进行水化,常规住院时间仅为3 d。尽管奈达铂的价格要高于顺铂,但奈达铂组患者的补液量相比顺铂组要少,且不需进行水化治疗,住院时间也随之缩短,因此治疗总费用并无明显增加,患者均能接受。

综上所述,顺铂或奈达铂与紫醇联合应用于宫颈癌新辅助化疗的疗效相似,奈达铂的胃肠道不良反应比顺铂更低,骨髓抑制尽管增加但仍可控,采用奈达铂化疗较顺铂缩短了住院时间,且住院费用并无明显增加,患者更易接受。

参考文献

- [1] 刘志杰. 洛铂联合氟尿嘧啶新辅助化疗治疗宫颈癌的疗效观察 [J]. 西北国防医学杂志, 2012, 33(6): 645-646.
- [2] Tewari K S, Sill M W, Long H R, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer [J]. New Engl J Med, 2014, 370(8):734-743.
- [3] Mabuchi S, Morishige K I, Isohashi F, et al. Postoperative concurrent nedaplatin-based chemoradiotherapy improves survival in early-stage cervical cancer patients with adverse risk factors [J]. Gynecol Oncol, 2009, 115(3):482-487.
- [4] Fujiwara M, Isohashi F, Mabuchi S, et al. Efficacy and safety of nedaplatin-based concurrent chemoradiotherapy for FIGO Stage IB2-IVA cervical cancer and its clinical prognostic factors [J]. J Rad Res, 2015, 56(2):305-314.
- [5] 张志毅, 章文华. 现代妇科肿瘤外科学[M]. 北京: 科学出版社, 2003:240-241.
- [6] Das R, Bhattacharya K, Samanta S K, et al. Improved chemosensitivity in cervical cancer to cisplatin: Synergistic activity of mahanine through STAT3 inhibition [J]. Cancer Lett, 2014, 351(1):81-90.
- [7] Li L, Huang T, An J, et al. Effects of Ligustrazine combined with cis-dichlorodiamine platinum on anti-proliferation, cell cycle and apoptosis of human gastric carcinoma SGC-7901 cell lines [J]. Agr Sci Techn, 2014(9):1482-1486.
- [8] Kato K, Muro K, Ando N, et al. A phase II study of nedaplatin and 5-fluorouracil in metastatic squamous cell

- carcinoma of the esophagus: The Japan Clinical Oncology Group (JCOG) Trial (JCOG 9905) [J]. *Esophagus*, 2014, 11(3):183-188.
- [9] Fujiwara M, Isohashi F, Mabuchi S, et al. Efficacy and safety of nedaplatin-based concurrent chemoradiotherapy for FIGO Stage IB2-IVA cervical cancer and its clinical prognostic factors [J]. *J Rad Res*, 2015, 56(2):305-314.
- [10] Takekuma M, Hirashima Y, Ito K, et al. Phase II trial of paclitaxel and nedaplatin in patients with advanced /recurrent uterine cervical cancer: a Kansai Clinical Oncology Group study [J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 126(3): 341-345.
- [11] Lopez B J, Valentine M T. Mechanical effects of EB1 on microtubules depend on GTP hydrolysis state and presence of paclitaxel [J]. *Cytoskeleton*, 2014, 71(9):530-541.
- [12] Sasaki Y, Amano T, Morita M, et al. Phase I study and pharmacological analysis of cis-diammine (glycolato) platinum (254-S; NSC375101D) administered by 5-day continuous intravenous infusion [J]. *Cancer Res*, 1991, 51(5): 1472-1477.