

顺铂、紫杉醇联合治疗中晚期宫颈癌的疗效及对患者CYFRA21-1、SCC-Ag和预后的影响

许艳萍¹, 邹三鹏², 黄水英¹

1. 惠州市惠东县妇幼保健院妇科, 广东 惠州 516300

2. 广东医科大学附属惠东医院肿瘤科, 广东 惠州 516300

摘要: **目的** 探讨紫杉醇联合顺铂治疗中晚期宫颈癌的疗效及对患者鳞状上皮癌抗原(SCC-Ag)、细胞角蛋白19片段抗原21-1(CYFRA21-1)水平的影响。**方法** 选取惠州市惠东县妇幼保健院实施化疗的中晚期宫颈癌患者120例, 研究对象收集时间2013年1月—2015年7月, 根据化疗方案分为A组(紫杉醇联合顺铂治疗)60例、B组(丝裂霉素+顺铂+5-FU治疗)60例, 两组患者均经行3~5个疗程的治疗。对比两组患者临床疗效及化疗前、化疗结束后2周患者血清CYFRA21-1、SCC-Ag的水平, 并比较两组预后情况。**结果** A组患者的缓解率为84.21%, B组为67.86%, A组显著高于B组($P < 0.05$); A组患者的总有效率96.49%与B组患者的92.86%比较差异不具有统计学意义。治疗前, A组和B组患者的血清CYFRA21-1、SCC-Ag水平差异无统计学意义; 治疗后, 两组患者的血清CYFRA21-1、SCC-Ag水平较本组治疗前均显著的降低($P < 0.05$); 且A组血清CYFRA21-1、SCC-Ag水平低于B组($P < 0.05$)。术后1、2、3年生存率比较, 两组差异均无统计学意义。A组患者的中位生存时间29.0个月显著的长于B组患者的22.0个月, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 紫杉醇联合顺铂治疗中晚期宫颈癌的近期疗效优于丝裂霉素+顺铂+5-FU, 但是对患者远期生存率的提高并不显著。

关键词: 紫杉醇; 顺铂; 中晚期; 宫颈癌; 鳞状上皮癌抗原; 细胞角蛋白19片段抗原21-1

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2019)10-2070-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.10.031

Efficacy of cisplatin and paclitaxel in treatment of advanced cervical cancer and its effects on CYFRA21-1, SCC-Ag and prognosis

XU Yanping¹, ZOU Sanpeng², HUANG Shuiying¹

1. Department of Oncology, Women and Children Health Hospital of Huidong County, Huizhou 516300, China

2. Department of Oncology, Huidong Hospital, Guangdong Medical University, Huizhou 516300, China

Abstract: Objective To investigate the effect of paclitaxel and cisplatin in the treatment of advanced cervical cancer and its effect on squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag) and cytokeratin 19 fragment antigen 21-1 (CYFRA21-1) level. **Methods** 120 patients with advanced cervical cancer chemotherapy in Huizhou Huidong County Maternal and Child Health Hospital were selected, the study collected in January 2013 to July 2015, according to the chemotherapy were divided into A group (paclitaxel combined with cisplatin in the treatment of 60 cases (group B), mitomycin and cisplatin + 5-FU therapy) 60 cases, treatment group two patients were treated for 3—5 courses. **Results** Remission in A group were significantly higher than the rate of 84.21% of the 67.86% patients in the B group ($P < 0.05$). A group of patients with total efficiency of 96.49% and 92.86% patients in the B group compared the difference was not statistically significant. Before treatment, the differences of serum CYFRA21-1, SCC-Ag levels in A group and B group were not statistically significant. After treatment, the patients in the A group serum CYFRA21-1, SCC-Ag levels were significantly lower than in group B ($P < 0.05$), serum CYFRA21-1 and SCC-Ag levels in both groups were significantly reduced than before treatment ($P < 0.05$). Survival rate after 1 years, 2 years, 3 years in A group and B group, there were no significant differences. The median survival time in the A group was 29 months, significantly longer than the 22 months in the B group, and the difference was statistically significant (Log, Rank (Mantel-Cox), $\chi^2 = 5.220$, $P = 0.022 < 0.05$). **Conclusion** The short-term efficacy of paclitaxel combined with cisplatin in the treatment of advanced cervical cancer is better than that of mitomycin C + cisplatin + 5-FU,

收稿日期: 2019-03-02

第一作者: 许艳萍(1979—), 女, 广州惠东人, 主治医师, 研究方向为妇科。Tel: 13669503266

but the long-term survival rate of the patients is not significant.

Key words: Paclitaxel; cisplatin; advanced and cervical cancer; squamous cell carcinoma antigen; cytokeratin 19; fragment 21-1 antigen

中晚期宫颈癌是妇女常见的恶性肿瘤,其发病率逐年增加,临床上主要采用手术和放射治疗措施。术前新辅助化疗可以提高宫颈癌患者的手术切除成功率,显著改善患者的预后。此化疗基于丝裂霉素联合顺铂并与5-FU进行配伍治疗,可以加速癌细胞凋亡,促进癌细胞裂解抑制宫颈癌细胞远期转移^[1]。但近年来研究表明,中晚期宫颈癌的基因多样性会对蛋白性状产生影响,使得癌细胞中的紫杉醇浓度降低从而影响化疗效果^[2]。

近年来有研究表明,紫杉醇与铂类联合化疗对中晚期宫颈癌具有一定的疗效,其中联合顺铂化疗效果最为明显^[3]。本研究中将顺铂联合应用于对宫颈癌的化疗中,这种治疗方法比联合第一代和第二代铂类更有效。紫杉醇联合顺铂化疗的优点是能明显缓解患者临床症状^[4]。本研究探讨了紫杉醇联合顺铂对中晚期宫颈癌患者辅助化疗中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

取惠州市惠东县妇幼保健院实施化疗的中晚期宫颈癌患者120例,研究对象收集时间2013年1月—2015年7月,根据化疗方案分为A组(紫杉醇联合顺铂治疗)60例、B组(丝裂霉素+顺铂+5-FU治疗)60例。

A组,年龄33~68岁,平均(49.9±10.0)岁,TNM分期:IIb期14例、IIIa期24例、IIIb期16例、IVa期6例;组织学分化程度:高分化宫颈癌患者21例、中分化宫颈癌患者23例、低分化宫颈癌患者16例;病理学类型:腺癌13例、鳞癌47例,中途退出研究3例。B组,年龄36~72岁,平均(51.0±12.8)岁,TNM分期:IIb期16例、IIIa期22例、IIIb期20例、IVa期2例;组织学分化程度:高分化宫颈癌患者25例、中分化宫颈癌患者20例、低分化宫颈癌患者15例;病理学类型:腺癌11例、鳞癌49例,中途退出研究4例。两组患者的年龄、TNM分期、病理学类型、分化程度、退出研究的患者例数比较,差异均无统计学意义。

1.2 纳入排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)参考人民卫生出版社第八版《妇产科学》中的诊断标准对宫颈癌患者进行诊断;(2)TNM分期:IIb期~IVa期;(3)KPS评分≥70

分;(4)患者预计生存时间>6个月;(5)具有CT、MRI等影像学可以测定的病灶;(6)研究方案实施前与患者本人签署知情同意书、获得医学伦理委员会的批准。

1.2.2 排除标准 (1)伴有肝、肾功能疾病;(2)精神及认知功能障碍;(3)对本研究化疗方案严重不耐受;(4)合并其他肿瘤疾病;(5)其他化疗禁忌症。

1.3 化疗方法

两组患者入院后进行相关检查,根据需要予以卧床休息、吸氧、镇静、ICU监护等常规治疗。在常规治疗基础上,A组采用紫杉醇联合顺铂治疗,首先给予80 mg/m²的安素泰紫杉醇注射液(生产单位:Hospira Australia Pty Ltd,进口药品注册证号H20090175)进行静脉滴注,再此基础上联合给予80 mg/m²的顺铂(生产单位:贵州汉方制药有限公司,国药准字:H20020272)进行静脉滴注。B组采用丝裂霉素(生产厂家:协和发酵麒麟株式会社富士工厂,国药准字:H20100695)+顺铂+5-FU治疗进行。

每天1次,30天为1个疗程,在化疗过程中持续性给予水化、补液、保肝、解毒等对症治疗,一旦出现严重的副反应时应立即停止化疗,总化疗周期为4~6个周期。

1.4 血清CYFRA21-1、SCC-Ag检测方法

取患者血清25 000 r/min的离心30 min,每3 mL需裂解的样品中加入0.5 mL的氯仿,进行裂解操作,采用无酶的RNA冲洗液进行洗涤,再次20 000 r/min离心5 min,得到CYFRA21-1和SCCAg,CYFRA21-1采用电化学发光免疫分析法进行测定,SCCAg采用美国全自动快速粒子酶免疫分析仪进行检测。

检测并对比两组患者化疗前、化疗结束后2周,患者血清细胞角蛋白19片段抗原21-1(CYFRA21-1)、鳞状上皮癌抗原(SCCAg)的水平。

1.5 临床疗效判定标准

化疗效果参考WHO实体瘤的标准将患者分为:完全缓解(CR)为可测量的病灶全部消失且维持4周以上;部分缓解(PR)可测量的病灶最大直径及最大垂直直径的乘积缩小>50%以上维持4周以上;稳定(SD)可测量的病灶的最大直径及最大垂直直

径的乘积缩小不足50%或增大不足25%;进展(PD)患者可见病灶的最大直径及最大垂直直径的乘积增大>25%或者出现新的病灶。

缓解率=(CR+PR)/本组患者例数

总有效率=(CR+PR+SD)/本组患者例数

化疗过程中的毒副反应的参考参照WHO毒副反应5级评估标准:分为0度~IV。本研究将0度、I度归类为一组、将II度、III度、IV度归类为一组。

对两组患者进行为期3年的随访,主要通过电话、E-mail及患者到门诊接受检查的方式,记录患者的生存情况、失访情况。

1.6 统计学方法

采用SPSS公司的16.0版本进行数据分析,采用 $\bar{x} \pm s$ 进行计量资料表述,数据比较采用 t 检验;应用 χ^2 检验对比计数资料;应用kaplan-meier法进行生存分析,应用Log-rank法对比两组的生存时间。生存分析采用kaplan-meier法,生存时间比较采用Log-rank法。

2 结果

2.1 两组患者的临床疗效比较

A组患者的缓解率84.21%显著的高于B组患者的67.86% ($P < 0.05$); A组患者的总有效率96.49%与B组患者的92.86%比较差异无统计学显著性(表1)。

2.2 血清CYFRA21-1、SCC-Ag水平比较

治疗前血清CYFRA21-1、SCC-Ag水平两组对比无统计学显著性;治疗后两组血清CYFRA21-1、SCC-Ag水平均有所降低($P < 0.05$);组间对比,A组显著低于B组($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组患者的毒副反应程度比较

A组和B组患者的恶心呕吐、腹泻等毒副作用的发生程度在两组间对比差异均无统计学显著性,见表3。

2.4 两组患者的远期生存率观察

术后两组1、2、3年生存率比较,差异均无统计学意义,见表4。A组患者的中位生存时间29.0个月,显著的长于B组患者的22.0个月,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见图1。

表1 两组患者的临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	缓解率/%	总有效率/%
A	57	18	30	7	2	84.21	96.49
B	56	14	24	14	4	67.86*	92.86

与A组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs A group

表2 两组患者血清CYFRA21-1、SCC-Ag比较

Table 2 Comparison on serum CYFRA21-1 and SCC-Ag between two groups

组别	n/例	CYFRA21-1/(mg·L ⁻¹)		SCC-Ag/(mg·L ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
B	56	3.15±0.64	1.43±0.39*	7.60±1.27	4.70±0.92*
A	57	3.29±0.58	0.97±0.22*#	7.86±1.49	3.40±0.66*#

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与B组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs B group after treatment

表3 两组患者的毒副反应程度比较

Table 3 Comparison on toxicity and side effects between two groups

组别	n/例	毒副反应程度	毒副反应发生率/%							
			恶心呕吐	腹泻	白细胞减少	血小板减少	脱发	外周神经炎	肝功能损害	肾功能损害
A	57	0度+I度	59.65	84.21	75.44	80.70	92.98	96.49	96.49	98.25
		II度~IV度	40.35	15.79	24.56	19.30	7.02	3.51	3.51	1.75
B	56	0度+I度	58.93	80.36	71.43	75.00	89.29	92.86	92.86	96.43
		II度~IV度	41.07	19.64	28.57	25.00	10.71	7.14	7.14	3.57

表4 两组患者的生存率比较
Table 4 Survival rates of two groups

组别	n/例	生存率/%		
		1年	2年	3年
A	57	91.23	71.93	45.61
B	56	87.50	60.71	32.14

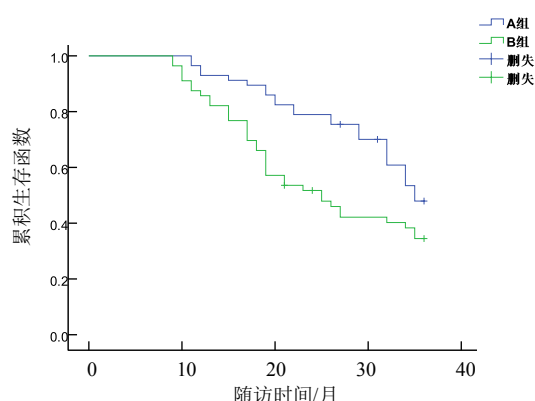


图1 两组患者的生存函数图

Fig. 1 Survival function diagrams of two groups of patients

3 讨论

宫颈癌早期邻近组织容易发生转移,严重影响患者的预后^[5]。临床在应用丝裂霉素+顺铂+5-FU治疗时症状缓解率较低,且在治疗后肿瘤血清因子含量虽有所下降,但总量仍较高^[6]。

紫杉醇治疗宫颈癌的药理作用是:(1)宫颈癌细胞具有极强的紫杉醇吸收作用,可以使癌细胞内的遗传物质受到持续性裂变,最终导致癌细胞变异裂解死亡^[7];(2)紫杉醇能对宫颈癌患者局部肿瘤微环境造成影响,在肿瘤内分解后促使肿瘤生存环境发生变化,不易使癌细胞继续增殖生长^[8]。

丝裂霉素也是一种抗肿瘤药物,对多种癌细胞具有较强的抑制杀灭作用,但在中晚期宫颈癌患者中,即使联合其他抗癌药物,其对患者病情的有效缓解率仍较低,并易在肾脏积聚,导致肾脏毒性反应,在疗效不确切时,加重患者肾脏负担,不利于患者提高生活质量^[9]。

本研究采用紫杉醇联合顺铂对宫颈癌患者进行治疗时,可以使得紫杉醇血药浓度一直维持较高水平,持续发挥杀灭癌细胞的功能^[10]。顺铂对肾脏的损伤性较小,但仍存在一定程度的肾毒性。临床不良反应仍较严重^[11]。但对患者病情缓解较好,顺铂的药理作用是发挥其自身的肿瘤细胞烷基化作用,将肿瘤细胞聚集并收缩直至肿瘤细胞自身裂解

死亡^[12],与紫杉醇联合治疗宫颈癌能有效缓解患者病情^[13],本研究中表1显示,A组患者有效率明显高于B组,说明使用紫杉醇联合顺铂能对肿瘤细胞起到明显的抑制作用,但两组患者的总有效率经统计分析后差异较小,说明分别给予两组患者充足剂量的化疗药物时,均能发挥较好疗效。

药物在静脉注射后其浓度维持在一定的基础水平,此时血液中已经几乎没有顺铂的代谢物,具有选择性杀伤作用^[14]。在数小时后,体内肿瘤血清因子含量降低,血清肿瘤标志物含量降低,有效抑制癌细胞的增殖^[15],本研究中表2显示,A组患者治疗后血清中CYFRA21-1、SCC-Ag水平较B组降低,说明当紫杉醇与顺铂进行联合时,宫颈癌细胞基因受到抑制而发生裂解死亡,从而降低患者血清肿瘤标志物水平。表3显示,两组患者治疗后毒副反应比较无统计学意义,说明两组联合药物在治疗宫颈癌患者时均有较为明显的副反应,不良反应均较严重。本研究中表4显示,对两组患者术后随访,在对患者生存率进行评价中显示,A组患者的中位生存时间29.0个月显著的长于B组患者的22.0个月,说明使用紫杉醇联合顺铂治疗中晚期宫颈癌患者能对延长患者生存时间,提高患者生活质量。

综上所述,应用紫杉醇联合顺铂治疗中晚期宫颈癌患者,能明显缓解患者病情,降低血清肿瘤标志物,近期疗效优于丝裂霉素+顺铂+5-FU,但仍然存在较为严重的毒副反应,远期生存率不高,需要进一步的基础及临床研究以提供效果更好、副作用更低的化疗药物及化疗方案。

参考文献

- [1] 刘少晓,程晓燕,郑红枫,等.紫杉醇联合顺铂新辅助治疗局部晚期宫颈癌的临床疗效及安全性评价[J].中国临床药理学杂志,2015,31(6):432-434.
- [2] 李凤虎,杨飞月,常建英,等.宫颈癌紫杉醇联合铂或顺铂新辅助序贯铂或顺铂同步化放疗多中心随机临床研究[J].中华肿瘤防治杂志,2016,23(16):1090-1094.
- [3] 刘淑荣,廖革望.局部晚期宫颈癌化疗联合放疗最佳模式探讨[J].中华肿瘤防治杂志,2017,24(3):196-200.
- [4] 邓丽,韦业平,邵世清,等.紫杉醇联合顺铂新辅助化疗治疗局部晚期宫颈癌的疗效观察[J].山西医科大学学报,2015,46(6):582-584.
- [5] 李艳.紫杉醇联合顺铂对局部晚期宫颈癌新辅助化疗的近期疗效[J].中国实用医刊,2015,42(23):13-14.
- [6] 王丹丹.紫杉醇联合顺铂方案在局部晚期宫颈癌患者术前新辅助化疗中的疗效观察[J].肿瘤基础与临床,2017,30(1):52-53.

- [7] 张淑珍, 杨美, 曾纯杰, 等. 顺铂子宫动脉介入栓塞联合紫杉醇静脉化疗在局部晚期宫颈癌治疗中的应用 [J]. 中国当代医药, 2016, 23(22): 116-119.
- [8] 丁海蓉. 紫杉醇联合顺铂新辅助化疗对早中期宫颈癌患者临床疗效观察 [J]. 心理医生, 2016, 22(17): 58-59.
- [9] Thomas D S, Fourkala E O, Apostolidou S, et al. Evaluation of serum CEA, CYFRA21-1 and CA125 for the early detection of colorectal cancer using longitudinal preclinical samples [J]. *Brit J Cancer*, 2015, 113(2): 268-274.
- [10] Zhou C, Chen Z, Dong J, et al. TEMPORARY REMOVAL: Combination of serum miRNAs with Cyfra21-1 for the diagnosis of non-small cell lung cancer [J]. *Cancer Lett*, 2015, 367(2): 138.
- [11] Trapé J, Gurt G, Franquesa J, et al. Diagnostic accuracy of tumor markers CYFRA21-1 and CA125 in the differential diagnosis of ascites [J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(10): 5655-5660.
- [12] Rajkumar K, Ramya R, Nandhini G, et al. Salivary and serum level of CYFRA 21-1 in oral precancer and oral squamous cell carcinoma [J]. *Oral Diseases*, 2015, 21(1): 90.
- [13] Salvatici M, Achilarré M T, Sandri M T, et al. Squamous cell carcinoma antigen (SCC-Ag) during follow-up of cervical cancer patients: Role in the early diagnosis of recurrence [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 142(1): 115.
- [14] Kato H, Takita J, Miyazaki T, et al. Correlation of 18-F-fluorodeoxyglucose (FDG) accumulation with glucose transporter (Glut-1) expression in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2015, 23(4): 3263-3272.
- [15] Kong T W, Kim J, Son J H, et al. Preoperative nomogram for prediction of microscopic parametrial infiltration in patients with FIGO stage IB cervical cancer treated with radical hysterectomy [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 142(1): 109-114.