

• 论 著 •

PF、TP 同步放化疗在宫颈癌治疗中的疗效差异及对血清 CA125、CA199 水平的影响

常 虹¹, 黄 通^{2△}

(新疆军区总医院; 1. 派驻门诊部检验科; 2. 普通外科, 新疆乌鲁木齐 830000)

摘 要:目的 探讨五氟尿嘧啶联合顺铂(PF)、紫杉醇联合顺铂(TP)同步放化疗在宫颈癌治疗中的疗效差异及对血清糖类抗原(CA)125、CA199 水平的影响。方法 选取 2014 年 9 月至 2019 年 3 月新疆军区总医院收治的 83 例中晚期宫颈癌患者为研究对象, 根据随机数字表法分为 PF 组(41 例)和 TP 组(42 例)。两组患者均接受同步放化疗, TP 组接受 TP 方案, PF 组接受 PF 方案。比较两组患者临床疗效, 血清 CA125、CA199 水平和不良反应发生率。结果 TP 组总有效率为 88.10%, 高于 PF 组的 60.98% ($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者治疗前血清 CA125、CA199 水平及阳性率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组血清 CA125、CA199 水平和阳性率均显著下降 ($P < 0.05$), 且 TP 组显著低于 PF 组 ($P < 0.05$)。结论 TP 方案有助于提高中晚期宫颈癌患者疗效, 在降低患者血清 CA125、CA199 水平和阳性率上具有更好的效果。

关键词:同步放化疗; 宫颈癌; 糖类抗原 125; 糖类抗原 199

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.14.013

中图法分类号:R711.74

文章编号:1673-4130(2020)14-1713-04

文献标识码:A

Difference in effect of PF and TP concurrent radiochemotherapy in treatment of cervical cancer and their influence on serum CA125 and CA199 levels

CHANG Hong¹, HUANG Tong^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory of Accredited Outpatient; 2. Department of General Surgery, General Hospital of Xinjiang Military Command, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

Abstract: Objective To investigate the difference in the curative effect of 5-Fu combined with cisplatin (PF) and taxol combined with cisplatin (TP) concurrent radiochemotherapy in the treatment of cervical cancer and their influence on serum CA125 and CA199 levels. **Methods** Eighty-three cases of middle and advanced cervical cancer admitted to the General Hospital of Xinjiang Military Command from September 2014 to March 2019 were selected as the research subjects and divided into the PF group ($n=41$) and TP group ($n=42$) according to the random number table method. The two groups received the concurrent radiochemotherapy. The TP group received the chemotherapy of TP regimen, and the PF group received the chemotherapy of PF regimen. The clinical effect, serum CA125 and CA199 levels and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate in the TP group was 88.10%, which was higher than 60.98% in the PF group, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the incidence rate of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). There was no statistically significant difference in serum CA125 and CA199 levels before treatment between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, serum CA125, CA199 levels and positive rate in the two groups were significantly reduced, moreover the TP group was significantly lower than the PF group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion** The TP regimen is helpful to improve the treatment effect in the patients with middle and advanced cervical cancer, and has better effect in reducing the serum CA125 and CA199 levels and positive rate of the patients.

Key words: concurrent radiochemotherapy; cervical cancer; CA125; CA199

作者简介:常虹,女,主管技师,主要从事临床检验方法、血清学肿瘤标志物及免疫方面的研究。△ **通信作者,** E-mail: smilebluet@163.com。

本文引用格式:常虹,黄通. PF、TP 同步放化疗在宫颈癌治疗中的疗效差异及对血清 CA125、CA199 水平的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(14): 1713-1716.

宫颈癌是一种常见的雌性生殖系统恶性肿瘤,近年来发病率逐年上升,其病死率高居女性肿瘤第 2 位,严重威胁着女性的生命安全^[1-2]。宫颈癌早期症状不典型,晚期可出现阴道流血、阴道排液增多等症状。研究结果表明,以顺铂为基础的同步放化疗能够有效提高宫颈癌患者的生存率,降低患者的死亡风险^[3]。目前该方案已经成为中晚期宫颈癌的标准治疗方案。寻求高效低毒的放化疗组合是临床重点关注的问题,目前仍未有定论。糖类抗原(CA)125 和 CA199 是肿瘤血清标志物,其水平高低有助于肿瘤的诊断及预后判断^[4]。本研究对比分析了紫杉醇联合顺铂(TP)方案与五氟尿嘧啶联合顺铂(PF)方案在宫颈癌治疗中的疗效差异及对血清 CA125、CA199 水平的影响,以期对宫颈癌治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择新疆军区总医院 2014 年 9 月至 2019 年 3 月收治的 83 例中晚期宫颈癌患者,根据随机数字表法分为 PF 组(41 例)和 TP 组(42 例)。PF 组年龄 35~60 岁,平均(49.5±5.6)岁;体质量指数(BMI)为(20.6±1.5)kg/m²;病理分型:鳞癌 33 例,腺癌 8 例;宫颈癌临床分期(FIGO 分期):Ⅱb 期 15 例,Ⅲa 期 14 例,Ⅲb 期 8 例,Ⅳ期 4 例;分化类型:高分化 15 例,中分化 23 例,低分化 3 例。TP 组年龄 36~60 岁,平均(49.8±5.4)岁;BMI 为(20.8±1.6)kg/m²;病理分型:鳞癌 35 例,腺癌 7 例;FIGO 分期:Ⅱb 期 16 例,Ⅲa 期 14 例,Ⅲb 期 7 例,Ⅳ期 5 例;分化类型:高分化 15 例,中分化 25 例,低分化 2 例。两组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经该院伦理委员会批准。纳入标准:(1)符合宫颈癌^[5]诊断标准,经病理学检查确诊为中晚期宫颈癌;(2)FIGO 分期Ⅱb~Ⅳ期;(3)既往未接受放化疗治疗;(4)预计生存期大于半年;(5)患者及家属知情且签署知情同意书。排除标准:(1)其他系统癌症患者;(2)对紫杉醇、顺铂、五氟尿嘧啶过敏者;(3)放化疗禁忌证者;(4)认知功能障碍者;(5)凝血功能异常者。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 两组患者均接受同步放化疗。放疗:盆腔外照射采用四野盒式三维适形放疗或调强放疗,每次 1.8~2.0 Gy,1 周 5 次,总剂量 45.0~50.4 Gy(分多次完成),外照射 3 周后进行后装治疗,后装采用三维后装治疗模式,每次 6.0~7.0 Gy,每周 1 次,总剂量 28.0~32.0 Gy(分多次完成)。在后装治疗时注意需在患者的阴道内部填塞纱布,避免放疗损伤患者的膀胱、尿道等部位。在放疗期间同步进行化疗:(1)TP 方案。紫杉醇注射液(生产厂家:扬子江药业集团有限公司;国药准字 H20053001)按 135 mg/m² 计

算,第 1 天静脉滴注;顺铂(生产厂家:江苏豪森药业集团有限公司;国药准字 H20040813)60 mg/m²,第 2 天静脉滴注,4 周为 1 个化疗周期,共 2 个疗程。(2)PF 方案。5-氟尿嘧啶(生产厂家:天津金耀药业有限公司;国药准字 H12020959)按 500 mg/m² 计算,微泵持续 4 d;顺铂(生产厂家:江苏豪森药业集团有限公司;国药准字 H20040813)按 60 mg/m² 计算,第 2 天静脉滴注,4 周为 1 个化疗周期,共 2 个疗程。

1.2.2 不良反应处理 若患者在放化疗期间出现严重血液学毒性反应,需要予以相应的处理:白细胞、血小板、红细胞计数下降时分别予以粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、重组人白细胞介素-11(rhIL-11)、促红细胞生成素治疗。若发生骨髓抑制,血红蛋白下降,予口服铁剂和维生素 C,必要时输血。若患者出现 4 度血液学毒性反应^[3]则停止放疗。化疗止吐方案为盐酸甲氧氯普胺、盐酸托烷司琼注射液联合地塞米松静脉滴注治疗。

1.2.3 检测方法 分别于治疗前和治疗 2 个疗程后采集患者的外周静脉血,3 000 r/min 离心 10 min 后取上清液,置于-80℃冰箱中保存。采用贝克曼库尔特 Access2 化学发光分析仪检测血清 CA125、CA199 水平,所有操作均严格按照试剂盒说明书进行。血清 CA125 水平高于 35 U/mL 为阳性,CA199 水平高于 35 U/mL 为阳性^[4]。

1.3 观察指标 (1)临床疗效。治疗 2 个疗程后,采用 WHO 疗效评价标准对两组患者的疗效进行评价^[5]。疗效分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD),总有效率=(CR 例数+PR 例数)/总例数×100%。(2)比较两组血清 CA125、CA199 水平。(3)比较两组不良反应。两组患者在治疗期间定期接受血常规检查及问诊,记录不良反应的发生情况。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行统计处理和分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;等级资料比较采用秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 TP 组总有效率为 88.10%,高于 PF 组的 60.98%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[n(%)]						
组别	n	CR	PR	SD	PD	总有效率
PF 组	41	11(26.83)	14(34.15)	12(29.27)	4(9.76)	25(60.98)
TP 组	42	17(40.48)	20(47.62)	3(7.14)	2(4.76)	37(88.10)
Z/ χ^2			2.28			8.07
P			0.020			<0.001

2.2 两组不良反应比较 两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 两组血清 CA125、CA199 水平及阳性率比较 治疗前两组患者血清 CA125、CA199 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组 CA125、CA199 都显著下降,且 TP 组显著低于 PF 组($P<0.05$)。治疗前两组血清 CA125、CA199 阳性率差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后两组 CA125、CA199 阳性率显著下降,且 TP 组低于 PF 组($P<0.05$)。见表 3~4。

表 2 两组不良反应比较[n(%)]					
不良反应	类型	PF 组(n=41)	TP 组(n=42)	χ^2	P
骨髓抑制	白细胞减少	16(39.02)	15(35.71)	0.17	0.79
	中性粒细胞减少	13(31.71)	10(23.81)	1.75	0.08
	血小板减少	8(19.51)	10(23.81)	0.23	0.63
	血红蛋白降低	7(17.07)	10(23.81)	0.58	0.45
胃肠道反应	恶心	8(19.51)	6(14.29)	0.40	0.52
	呕吐	7(17.07)	9(21.43)	0.25	0.62
	腹泻	6(14.63)	4(9.52)	0.14	0.71
	肠梗阻	3(7.32)	5(11.90)	0.11	0.74

表 3 两组治疗前后血清 CA125、CA199 水平比较($\bar{x}\pm s$, U/mL)

组别	n	CA125		t	P	CA199		t	P
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
PF 组	41	86.32±9.58	32.56±6.33	29.98	<0.001	83.59±8.67	37.56±6.98	26.48	<0.001
TP 组	42	86.59±9.67	10.46±4.27	46.67	<0.001	84.32±8.38	10.68±4.75	49.54	<0.001
t		0.13	18.60			0.39	20.46		
P		0.90	<0.001			0.70	<0.001		

表 4 两组治疗前后血清 CA125、CA199 阳性率比较[n(%)]

组别	n	CA125		χ^2	P	CA199		χ^2	P
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
PF 组	41	30(73.17)	19(46.34)	6.14	0.01	23(56.10)	13(31.71)	4.95	0.03
TP 组	42	31(73.81)	10(23.81)	21.01	<0.001	24(57.14)	5(11.90)	19.01	<0.001
χ^2		<0.01	4.63			0.01	4.79		
P		0.95	0.03			0.92	0.03		

3 讨 论

宫颈癌是发病率较高的女性生殖系统恶性肿瘤,给患者及家庭带来沉重的负担^[6-8]。宫颈癌的发生与衣原体、病毒和生殖道感染密切相关^[9]。中晚期宫颈癌采用单纯的放疗无法控制放疗区域外的部分微小病灶,而加大放疗剂量虽可提高肿瘤的控制率但部分患者难以耐受^[10-11]。有研究表明,常规放疗联合化疗有助于提高宫颈癌的生存率和控制率。目前同步放化疗已经广泛应用于临床^[12]。PF 方案是一种基础方案,在临床应用中部分患者的不良反应较大。因此,寻求更佳的宫颈癌同步放化疗方案是临床重点研究的问题。

顺铂可增强肿瘤细胞对放疗的敏感性,其放疗增敏机制如下:(1)顺铂+放疗可协同导致癌细胞 DNA 损伤^[13]; (2)放疗会导致癌细胞出现致死性损伤,而小剂量的顺铂能够抑制癌细胞进行该类损伤的自我修复。近年来 TP 方案是中晚期宫颈癌的标准化疗方案,本研究比较了 PF 方案和 TP 方案对中晚期宫颈癌的近期疗效,结果发现 TP 组总有效率为 88.10%,高于 PF 组的 60.98%($P<0.05$);两组白细胞减少、

中性粒细胞减少等不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。肖鑫等^[14]研究发现,TP 方案应用于进展期宫颈癌,具有较好的临床疗效和较高的安全性。分析其原因:5-氟尿嘧啶的作用机制是抑制脱氧尿苷酸甲基化转变为脱氧胸苷酸,干扰 DNA 正常合成过程^[15],而紫杉醇可促进微管蛋白聚合,抑制肿瘤细胞的有丝分裂过程,使细胞维持在对放疗比较敏感的 G2/M 期,具有较强的放射增敏效果^[16-17]。TP 同步放化疗可显著增强肿瘤细胞对放疗的敏感性,改善临床治疗效果。宫颈癌同步放化疗患者伴有不同程度的不良反应,TP 组紫杉醇剂量为 135 mg/m²,血液学毒性较低,白细胞减少和中性粒细胞减少发生率分别为 35.71%和 23.81%,与文献^[15]报道相近。

近年来,肿瘤标志物在肿瘤的诊疗过程中发挥着越来越重要的作用,临床借助其分析肿瘤的作用机制,同时通过测定多个肿瘤标志物以提高临床诊断的可靠性。本研究比较了 PF 方案和 TP 方案同步放化疗对中晚期宫颈癌患者血清 CA125、CA199 的影响,结果发现,治疗后两组血清 CA125、CA199 水平和阳性率都显著下降,且 TP 组显著低于 PF 组。这说明

TP 方案在降低中晚期宫颈癌患者血清 CA125、CA199 水平,以及降低其阳性率上具有更好的效果。CA125 是癌细胞的常见表达物,其分子结构为高分子糖类抗原,可诊断妇科恶性疾病,预测恶性肿瘤的预后。CA199 是消化道癌细胞分泌的糖类抗原,研究表明,卵巢癌、宫颈癌等女性患者血清 CA199 水平升高^[18]。袁建涛等^[18]研究表明,宫颈癌患者 CA125、CA199 水平明显高于健康者。吉洁等^[19]研究表明,宫颈上皮内瘤变患者与宫颈浸润癌患者的 CA125、CA199 水平均高于慢性宫颈炎患者。

4 结 论

综上所述,与 PF 同步放化疗相比,TP 方案在降低中晚期宫颈癌患者血清 CA125、CA199 水平上具有更好的效果,其临床疗效更佳。本研究后续将继续跟踪随访,比较 PF 和 TP 同步放化疗对宫颈癌患者远期疗效的影响。

参考文献

[1] LEE S. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer[J]. Nature, 2017, 543(7645): 378-384.

[2] GAO Y L, ZHAO Z S, ZHANG M Y, et al. Long Non-coding RNA PVT1 facilitates cervical cancer progression via negative regulating of miR-424[J]. Oncol Res, 2017, 25(8): 1391-1398.

[3] 杨晓琳. ABCB1 基因多态性对乳腺癌患者多西他赛血液学毒性的影响[J]. 社区医学杂志, 2018, 16(7): 17-19.

[4] 印海娟, 胡金璵, 张林光, 等. HPV、CA125、CA153、CA199 联合检测对宫颈癌的诊断价值[J]. 中国性科学, 2019, 28(12): 37-40.

[5] 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.

[6] GUO J, YU J, SONG X, et al. Serum CA125, CA199 and CEA combined detection for epithelial ovarian cancer diagnosis: a meta-analysis[J]. Open Med, 2017, 12(1): 131-137.

[7] 周琦, 吴小华, 刘继红, 等. 宫颈癌诊断与治疗指南(第四版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(6): 613-622.

[8] 王博, 陈焕伟, 吕学文, 等. 贫血与晚期宫颈癌化疗疗效的相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(2): 285-288.

[9] 朱博, 王维琴, 吴彬, 等. HPV 检测在农村宫颈癌筛查中的作用[J]. 中国肿瘤, 2017, 26(3): 170-174.

[10] 陆佳红, 张蕊, 陆丽红, 等. 新辅助化疗在 I b2 和 II a 期宫颈癌治疗中的疗效观察[J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(3): 210-212.

[11] 潘海卿, 陈惠卿, 叶向红, 等. 宫颈癌放疗患者阴道冲洗装置的制作与应用[J]. 中华现代护理杂志, 2017, 23(18): 2433-2435.

[12] 史颖, 茹亚, 宋丽华, 等. 不同加量调强放疗方案在 II b~III b 期宫颈癌治疗中的疗效及安全性比较[J]. 安徽医药, 2018, 22(10): 1943-1946.

[13] 吴少敏, 关灵, 郑锐年, 等. ERCC1 核苷酸多态性 C118T 与中晚期宫颈癌患者顺铂耐药的相关性[J]. 广东医学, 2019, 40(1): 105-108.

[14] 肖鑫, 彭万仁, 汪超, 等. 紫杉醇联合顺铂方案同步放疗治疗局部进展期宫颈癌的疗效分析[J]. 癌症进展, 2017, 15(6): 682-684.

[15] 晁艳红, 杨广建, 齐丽娟, 等. 5-氟尿嘧啶及其衍生物抗肿瘤作用的研究进展[J]. 癌症进展, 2019, 17(1): 15-18.

[16] 梁俊英, 杨茂楠. 奈达铂分别联合紫杉醇脂质体以及紫杉醇治疗晚期食管癌的肿瘤负荷及毒副反应评价[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(8): 1102-1105.

[17] 袁秀英, 刘燕燕, 刘小媚, 等. 紫杉醇、卡铂化疗联合放疗在中晚期宫颈癌患者中的效果[J]. 广东医学, 2017, 38(1): 242-243.

[18] 袁建涛, 雷婷. 宫颈癌患者血清中肿瘤标志物检测的价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(6): 703-705.

[19] 吉洁, 申兴斌, 韩冰, 等. 肿瘤标志物、PTTG、VEGFR-3 及血流参数在宫颈病变中的价值[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(30): 32-37.

(收稿日期: 2019-11-18 修回日期: 2020-02-11)

(上接第 1712 页)

[9] 李培斌. 糖尿病合并肾病血液透析临床分析[J]. 大家健康(学术版), 2014, 8(4): 166.

[10] 袁黎黎. 糖尿病合并肾病血液透析临床治疗效果观察[J/CD]. 临床医药文献杂志(电子版), 2017, 4(49): 14-16.

[11] YU S M, BONVENTRE J V. Acute kidney injury and progression of diabetic kidney disease[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2018, 25(2): 166-180.

[12] 沈义兰, 丁涛, 梅小斌. 糖尿病肾病的生物治疗及研究进

展[J]. 药学服务与研究, 2018, 18(6): 401-405.

[13] 罗南萍, 杨道理, 孟建中, 等. TGF- α 与 IGF- II 在血液透析前后的变化及意义[J]. 免疫学杂志, 2000, 16(2): 134-135.

[14] 杨道理, 罗南萍, 孙晓明. CD95、Bcl-2 和 TGF- α 表达在慢性肾衰及血液透析患者的临床应用[J]. 放射免疫学杂志, 2005, 18(3): 161-163.

(收稿日期: 2019-12-18 修回日期: 2020-02-27)