

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.08.025
文章编号: 1005-8982 (2018) 08-0118-03

临床报道

GEMOX 方案动脉灌注化疗治疗 复发性宫颈癌的疗效分析

牛国梁

(南华大学附属南华医院 肿瘤科, 湖南 衡阳 421002)

摘要:目的 观察吉西他滨联合奥沙利铂 (GEMOX) 方案动脉灌注化疗复发宫颈癌的疗效及毒副作用。

方法 选取 2010 年 2 月-2015 年于 12 月于该院收治的复发宫颈癌 31 例, 给予 GEMOX 方案动脉灌注化疗。具体用药为: 吉西他滨 1 g/m^2 + 奥沙利铂 0.1 g/m^2 , 两药第 1 天分别灌注 30 min, 灌注后第 8 天吉西他滨 1 g/m^2 静脉滴注, 3 周为 1 疗程, 所有患者接受 2 个疗程后评估疗效。**结果** 31 例患者均可评估疗效和毒副作用, 获完全缓解 16.13% (5/31), 部分缓解 64.52% (20/31), 病情稳定 12.90% (4/31), 病情进展 6.45% (2/31), 总有效率 80.65% (25/31), 临床获益率为 93.55% (29/31)。主要毒副作用为消化道反应、骨髓抑制、肝功能损害及局部疼痛, 均为 I 或 II 级。**结论** GEMOX 方案动脉灌注化疗局部复发宫颈癌疗效好, 毒副作用轻, 值得临床进一步研究和应用。

关键词: 吉西他滨; 奥沙利铂; 宫颈癌; 动脉灌注化疗

中图分类号: R737.3

文献标识码: B

紫杉醇联合顺铂 (paclitaxel plus cisplatin, TP) 方案是宫颈癌化疗的标准方案。然而, 绝大部分复发宫颈癌患者初始治疗时已接受 TP 方案化疗, 可能对顺铂产生耐药性, 且顺铂可导致严重肾功能损伤和胃肠道反应。吉西他滨联合奥沙利铂 (gemcitabine plus oxaliplatin, GEMOX) 方案极少有肝肾功能障碍, 消化道反应轻, 且与顺铂无交叉耐药。GEMOX 方案在其他肿瘤中已经得到有效应用^[1-2]。但该方案在复发宫颈癌临床研究极少报道, 尤其通过动脉灌注化疗, 所以需深入研究。本研究则主要探讨 GEMOX 方案动脉灌注化疗局部复发宫颈癌的临床效果及不良反应, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2010 年 2 月-2015 年于 12 月于本院收治的复发宫颈癌患者 31 例。患者年龄 28 ~ 69 岁, 平均 52 岁。每例患者通过体格检查、胸部 CT、腹部彩超、盆腔磁共振及病理组织活检证实为复发, 无远处

转移。所有患者均为鳞癌, 其中低分化鳞癌为 19 例, 中分化鳞癌 10 例, 中高分化鳞癌 2 例。所有患者符合以下临床特征: 卡氏评分 (karnofsky performance status, KPS) 评分 ≥ 60 分、心功能正常、无脑血管疾病、无精神异常者、预计生存时间 ≥ 3 个月、影像上有能测量大小的肿块、且 3 个月内未经过任何化疗及既往未用过吉西他滨或 (和) 奥沙利铂药物治疗。治疗前复查血常规白细胞 $\geq 3.0 \times 10^9/\text{L}$ 、中性粒细胞 $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ 、血小板 $\geq 80 \times 10^9/\text{L}$ 、血红蛋白 $\geq 80\text{ g/L}$ 、肝肾功能, 电解质正常, 凝血功能正常。

1.2 治疗方法

1.2.1 药物 吉西他滨 (江苏豪森医药股份有限公司, 国药准字 H20030105), 1 g/m^2 , 生理盐水 100 ml 配置; 奥沙利铂 (江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20000337), 0.1 g/m^2 , 5% 葡萄糖注射液 100 ml 配置。

1.2.2 给药方法 在局部麻醉下行股动脉穿刺, 双侧股脉造影, 显示盆腔病灶的病理血供, 将导管尖端置于病灶供血血管。配置好的吉西他滨和奥沙利铂输液

收稿日期: 2016-11-21

泵分别缓慢灌注 30 min,灌注后第 8 天吉西他滨 1 g/m² 静脉滴注,每 3 周为 1 疗程。在用药过程中注意给患者保暖,以免诱发奥沙利铂急性外周神经毒性反应。灌注完后拔管,穿刺口加压包扎并嘱患者平卧休息 >8 h。化疗中及化疗后常规给予 5-HT₃ 受体拮抗剂、胃复安及地塞米松预防性止吐,化疗前后予护胃、护肝处理,每例患者 2 个疗程治疗后评价疗效和毒副作用。

1.3 疗效毒副作用评估标准

所有病例在治疗前后完善盆腔磁共振评估复发肿瘤情况,查胸部 CT、腹部彩超及肿瘤标志物了解全身情况;每周复查血常规、肝肾功能。2 个疗程完成后,按照世界卫生组织(world health organization, WHO) 疗效评定标准评估可测量病灶的疗效,分为完全缓解:肿块彻底消失;部分缓解:肿块缩小 >30%;病情稳定:肿块缩小 ≤ 30% 或增大 ≤ 20%;病情进展:1 个或多个病灶增大 >20%,或有新发肿瘤出现。(完全缓解 + 部分缓解) / 总病例数为总有效率,(完全缓解 + 部分缓解 + 稳定) / 总病例数为临床获益率。不良反应包括消化道反应、皮疹、血常规变化、外周神经毒性、肝肾功能的毒性,按照 WHO 的分级标准评定,分为 0 ~ IV 度。

2 结果

2.1 患者近期疗效情况

患者中获完全缓解 16.13% (5/31)、部分缓解 64.52% (20/31)、病情稳定 12.90% (4/31)、病情进展 6.45% (2/31)。总有效率 80.65% (25/31);临床获益率为 93.55% (29/31)。

2.2 GEMOX 方案动脉灌注化疗复发宫颈癌不良反应情况

患者均可评价毒性反应。常见的毒副作用为恶心呕吐为轻度,止吐治疗后患者基本能耐受;骨髓抑制,表现为白细胞和血小板降低,均为 I 或 II 度,予重组人粒细胞刺激因子、白介素 -11 治疗后很快恢复;肝功能损伤、肾功能损伤及外周神经毒性少见,对症治疗后很快完全缓解。穿刺点疼痛数字评分法评分为 1 ~ 3 分,无需止痛药。无因严重药物毒性终止治疗,无药物毒副作用相关性死亡。见附表。

附表 GEMOX 方案动脉灌注化疗复发宫颈癌不良反应情况

不良反应	0 度	I 度	II 度	III 度	IV 度	总发生率/%
恶心、呕吐	20	8	3	0	0	35.48
肝功能损伤	28	3	0	0	0	9.68
肾功能损伤	31	0	0	0	0	0.00
白细胞减少	18	8	5	0	0	41.94
血小板减少	20	9	2	0	0	35.48
血红蛋白下降	26	4	1	0	0	16.13
皮疹半痒痒	23	7	1	0	0	25.81
外周神经毒性	26	3	2	0	0	16.12
穿刺点疼痛	21	10	0	0	0	32.26

3 讨论

复发性宫颈癌是指初次诊断宫颈癌经手术、放化疗临床治愈后出现肿瘤在原来部位复现,并且病理类型与初发一致^[3]。复发性宫颈癌因术后破坏局部生理结构,血供欠佳难以再次达到有效的血药浓度,经过多程化疗后多药耐药的产生,使得临床治疗效果欠佳。目前宫颈癌临床治疗研究中有很多不同的化疗方案和治疗方式,各种方法的根本目的在于提高化疗的有效率并尽可能减少化疗的毒副作用,提高患者对治疗的依从性,提高患者生存率和生活质量。

顺铂是转移性及复发性宫颈癌一线化疗药物,有效率约为 20% ~ 30%^[4]。但很多复发性宫颈癌患者初治时已接受以顺铂为主的化疗方案,肿瘤细胞可能已对顺铂产生耐药性,且顺铂有肾毒性和消化道反应,因此患者治疗依从性及生活质量降低^[5]。奥沙利铂作为顺铂的衍生物,相比于顺铂,其抑制细胞 DNA 有丝分裂的作用更强,与肿瘤细胞 DNA 结合的速度更快,且更为牢固,所以对肿瘤细胞具有更强的细胞毒性作用^[6]。奥沙利铂的肾毒性,胃肠道反应,血液毒性都比顺铂轻,且奥沙利铂具有较强水溶性,在化疗治

疗时无需水化处理^[7]。因此,奥沙利铂作为广谱抗肿瘤药物,肾毒性、胃肠道反应轻,治疗安全性高,广泛用于消化道肿瘤、头颈肿瘤、肺癌、淋巴瘤及宫颈癌等临床治疗和研究^[8-9]。目前有研究,奥沙利铂对晚期宫颈癌顺铂耐药的患者安全有效,与顺铂无交叉耐药性^[10]。吉西他滨是一类人工合成的嘧啶核苷类似物,抑制核苷酸的代谢,也是广谱抗肿瘤药物,并且不与铂类药物出现交叉耐药^[11-12]。有研究,吉西他滨治疗晚期宫颈癌临床疗效显著,不良反应相对较小^[13]。吉西他滨和奥沙利铂广泛用于多种肿瘤的治疗,且两者单用于晚期宫颈癌也有很好的疗效和安全性,因此为笔者选择两者联合用于复发宫颈癌奠定了理论基础。吉西他滨与奥沙利铂均为广谱抗肿瘤药物,两者作用机制不同,联合使用有协同作用,主要不良反应无叠加,为临床上理想的联合化疗方案。GEMOX 方案已广泛应用于胰腺癌、鼻咽癌、复发难治性淋巴瘤、进展期肝细胞癌及复发性卵巢癌等^[14]。但有关 GEMOX 方案治疗复发性宫颈癌报道较少,尤其通过动脉灌注化疗,所以值得深入研究。

动脉灌注化疗为经血管介入治疗肿瘤的方法,导管通过经选择的肿瘤供血动脉灌注化疗药物。传统静脉化疗通过全身循环代谢后汇聚动脉到达肿瘤,降低了药物有效浓度,降低疗效。而动脉灌注化疗优势在于药物直接通过动脉到达肿瘤,使肿瘤内化疗药物浓度提高,从而有效杀灭肿瘤细胞,减轻了化疗药物的全身毒性反应^[15]。本研究选择的患者均为术后局部复发的患者,术后盆腔解剖结构的改变,血管网受到破坏,有效的血药浓度通过静脉全身化疗在肿瘤局部很难达到,而动脉灌注化疗使药物直接到达肿瘤解决这一矛盾。

本研究采用 GEMOX 方案动脉灌注化疗复发宫颈癌,总有效率为 80.65%,且副作用轻,患者耐受性好,无Ⅲ、Ⅳ度的毒副作用,大部分为Ⅰ度不良反应,少部分为Ⅱ度不良反应,都通过对症治疗后很快恢复正常。GEMOX 方案动脉灌注化疗复发宫颈癌近期疗效确切,毒性反应轻,依从性好,可能是复发宫颈癌更好的选择,但本研究方案还需大样本的研究证实其可靠性和安全性,且对于患者远期疗效是否理想还需临床深入研究。

参 考 文 献:

- [1] 陈剑波,朱海生,董卫华,等.吉西他滨单药及联合奥沙利铂治疗晚期胰腺癌的临床疗效[J].广西医科大学学报,2015,32(3):497-499.
- [2] 陈碧玲,赵哲,覃仕海,等.吉西他滨联合奥沙利铂治疗淋巴瘤患者的疗效及安全性评价[J].中国实验血液学杂志,2015,23(2):445-449.
- [3] 沈晓燕,崔恒.复发性和转移性子宫颈癌化疗的研究进展[J].中华妇产科杂志,2013,48(10):788-791.
- [4] MOORE D H, BLESSING J A, MCQUELLON R P, et al. Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(15): 3113-3119.
- [5] 钱超,陆清昀,张晓春.癌症患者顺铂化疗相关肾毒性的临床进展[J].实用癌症杂志,2014,29(5):607-609.
- [6] 许凤杰,刘瑞斯,彪林海,等.抗癌药物奥沙利铂与 DNA 分子相互作用的研究[J].生物化学与生物物理进展,2016,43(7):684-690.
- [7] MARASCO D, MESSORI L, MARZO T, et al. Oxaliplatin vs. cisplatin: competition experiments on their binding to lysozyme[J]. Dalton Transactions, 2015, 44(22): 10392-10398.
- [8] 赵敏,任娟红,吴维光,等.奥沙利铂联合多西他赛新辅助化疗对局部晚期宫颈鳞癌患者的近期疗效观察[J].山西医科大学学报,2013,44(7):562-565.
- [9] BALZER M S, EGGERS H, HEUSER M, et al. Oxaliplatin pharmacokinetics on hemodialysis in a patient with diffuse large B cell lymphoma[J]. Annals of Hematology, 2016, 95(4): 1-2.
- [10] 华诏召,刘燕,熊员焕.奥沙利铂、顺铂分别联合多西他赛用于局部晚期宫颈癌根治术前新辅助化疗的临床研究[J].实用妇产科杂志,2011,2(12):908-910.
- [11] YONEYAMA H, TAKIZAWAHASHIMOTO A, TAKEUCHI O, et al. Acquired resistance to gemcitabine and cross-resistance in human pancreatic cancer clones[J]. Anti-cancer drugs, 2015, 26(1): 90-100.
- [12] ZINZANI P L, VENTURINI, F STEFONI V, et al. Gemcitabine as single agent in pretreated T-cell lymphoma patients: evaluation of the long-term outcome[J]. Annals of Oncology, 2010, 21(4): 860-863.
- [13] 周晓红.吉西他滨治疗晚期宫颈癌 50 例疗效观察[J].药物与临床,2012,19(15):48-51.
- [14] 文美玲,吕秀,左建宏.吉西他滨联合奥沙利铂方案介入化学治疗局部复发鼻咽癌的临床观察[J].中国现代医学杂志,2014,24(35):103-105.
- [15] 周泽健,李冲,罗鹏飞,等.经股颈外动脉灌注化疗治疗复发性鼻咽癌的临床研究[J].中华放射学杂志,2002,36(8):726-728.

(李科 编辑)