

宫颈癌患者顺铂单药同步放化疗中升白治疗的疗效观察

张继红, 张 薇, 孙晓革*

(内蒙古医科大学附属医院 放疗科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

摘 要:目的:评估宫颈癌患者进行顺铂单药联合放射治疗中,白细胞减少情况、减少原因,选择合适的治疗方法。方法:选取我院治疗的宫颈癌患者,收集基本信息,回顾性分析宫颈癌患者在化疗不同周期白细胞减低情况及相关因素。结果:宫颈癌患者进行顺铂单药化疗时出现明显的白细胞减低,且减低具有统计学意义。白细胞减低与年龄有显著的相关性,与其他因素无显著相关。肿瘤分期、淋巴结转移、靶区范围三者呈正相关。年龄与分化程度有一定相关。结论:宫颈癌患者在顺铂单药同步放化疗中出现白细胞减低较高,尤其老年患者出现概率更高,为保证治疗连续性,对于部分高龄、进食差的患者可进行预防性升白治疗。

关键词:宫颈癌;放化疗;白细胞计数

中图分类号: R71

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2020)05-0488-04

宫颈癌是我国女性生殖系统最常见的恶性肿瘤,致死率较高,国内每年新发宫颈癌患者数高达13.15万例^[1]。内蒙古属于宫颈癌高发地区^[2],早期可进行手术治疗,但对于分期为Ⅱ期及以上的宫颈癌,则首选同步放化疗,有效的治疗可以显著延长生存期,降低死亡率,但疗效得到肯定的同时,仍存在许多不良反应,其中以骨髓抑制最为常见。如果骨髓抑制严重,往往需要暂停放疗,延长放疗时间,影响患者的治疗效果和治疗连续性,且白细胞减低将增加感染几率。

目前针对粒细胞缺乏治疗主要以口服升白(包括地榆升白片、皂矾丸、鲨肝醇、利可君等)、注射粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)、以及聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子(pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, PEG-rhG-CSF)为主,在肺癌中有研究证实,有48%的患者在第1周期化疗结束后出现了白细胞计数下降,但若在第一个化疗周期前进行粒细胞集落刺激因子治疗,患者白细胞的减少率降低的60%^[3],本文回顾性研究了本院宫颈癌患者在顺铂单药同步放化疗中出现骨髓抑制的情况,并对白细胞减低的可能因素及升白治疗效果进行分析,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析了2018-12~2019-12我院收治的宫颈癌患者,共113例,去除拒绝化疗患者、去除其他化疗方案的患者,共计50名患者进行了顺铂单药的同步放化疗,其中有1例患者在第3周期化疗中突发脑梗,未继续治疗,1例患者进行第4周期化疗时跌倒造成骨折,未完成化疗,共对48名患者进行回顾性分析,所有患者均经病理确诊。患者卡氏评分大于等于70分,预计生存期超过3个月;以上患者均无其他肿瘤病史、血液系统疾病、严重心、肝、肾损害影响药物代谢、其他感染性疾病及精神疾病史的患者(见表1)。

1.2 诊断标准

所有患者均进行病理取材证实为宫颈癌。临床分期由我院妇科医生及我院妇科肿瘤学医生2人进行三合诊检查确定,分期方法依据是2014版FIGO分期,统计分期时对于是否存在淋巴结转移进行标注。

1.3 治疗方法

所有患者治疗前均进行了常规检查,包括血常规、肝肾功离子、心电图、盆腔核磁共振、胸部CT、病

收稿日期:2020-06-18;修回日期:2020-08-19

基金项目:内蒙古自然科学基金面上项目(2020MS08192)

作者简介:张继红(1991-),女,医学硕士,内蒙古医科大学附属医院放疗科住院医师。

通讯作者:孙晓革,主任医师,硕士生导师,E-mail: sunxiaoge789@126.com 内蒙古医科大学附属医院放疗科,010050

理等。证实所有患者均有同步放化疗指征,无治疗禁忌。放疗采用调强放射治疗技术,6MV-X线,放疗范围根据患者分期及影像检查结果分为盆腔野及延伸野。后期采用铱192进行内照射治疗局部加量。化疗方案为:顺铂 40mg/m²,每周1次。治疗前及治疗中每周化验血常规。

对于疗中骨髓抑制处理方法:I度骨髓抑制:口服地榆升白片每日3次,每次3片,继续放化疗;II度骨髓抑制:给予粒细胞集落刺激因子(G-CSF)皮下注射,继续放化疗,1周后复查若升白治疗后白细胞仍无明显升高,给予聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子(PEG-rhG-CSF)皮下注射并暂停化疗;III度骨髓抑制:直接给予PEG-rhG-CSF皮下注射并暂停化疗。所有患者均未出现IV度骨髓抑制。

1.4 统计数据

基本信息:身高、体重、年龄、病理类型、分期、分化程度、有无淋巴结转移等;治疗过程中患者的白细胞计数;升白药物的使用情况。

1.5 统计分析

采用SPSS 21.0统计软件,计量资料采用均值±标准差表示,化疗前后白细胞计数比较采用配对t检验, $P<0.05$ 认为具有统计学意义。白细胞计数减低的相关因素采用相关分析。

2 结果

2.1 化疗完成情况

共计回顾性分析了48名患者的资料,年龄最小为36岁,最大为79岁,BMI范围为19.57~30.87kg/m²。共计有36名患者完成了4周期顺铂单药周方案化疗;7名患者完成了5周期化疗;有5名患者出现骨髓抑制,经积极升血象治疗后效果不理想,仅完成了3周期化疗。共计有14名患者中断化疗,中断原因:7名患者因白细胞减低;3名因血小板减低;

2名因春节假期,要求回家;2名因经济原因,中途出院,结算后再次入院完成化疗。

表1 患者一般资料及临床特征

项目	n
年龄(岁)	58.1 ± 9.48
BMI(kg/m ²)	24.85 ± 3.11
临床分期(FIGO)	I期 7
	II期 31
	III期 9
	IV期 1
淋巴结	无转移 31
	仅盆腔转移 14
	盆腔及腹膜后转移 3
病理类型	鳞癌 47
	腺癌 1
分化程度	高分化 4
	中分化 15
	低分化 11
	未明确 18
放疗范围	盆腔野 40
	延伸野 8

2.2 化疗前后白细胞计数比较

根据回顾性分析,共有14位患者出现了III度骨髓抑制,出现时间为完成第3或第4周期化疗后,依据骨髓抑制程度,给予不同升白治疗。分别对比了化疗前、化疗1周期后、化疗2周期后、化疗3周期后的白细胞计数,进行配对T检验。检验证实经过顺铂单药化疗,患者的白细胞计数有显著的降低,且这种差异具有统计学意义。在SPSS中,我们也对比了不同化疗周期时白细胞降低情况,发现每完成1周期化疗,白细胞计数均有显著减低,且有统计学意义,第4周期化疗后的白细胞计数因有5名患者未完成,且部分患者已进行升白治疗,未进行分析对比(见表2)。

表2 化疗前后白细胞计数比较

n	化疗前	化疗1周期	化疗2周期	化疗3周期
白细胞计数	7.07 ± 3.79	5.85 ± 2.75	4.33 ± 1.72	3.25 ± 1.01
化疗前对比化疗后各周期T	—	3.91	6.11	6.84
P	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.3 化疗前后白细胞计数变化的相关因素

对分期、分化程度、靶区范围、BMI、年龄、有无淋巴结转移等因素与化疗前后细胞计数减少量进行相关分析,双侧置信区间为0.05时,化疗前后的细胞

计数与年龄呈正相关,与其他几个因素未见明确相关。分期与淋巴结转移、肿瘤范围呈正相关,与其他研究一致。年龄与分化程度呈现正相关(见表3)。

表3 白细胞计数减低可能因素的相关分析

	化疗前白细胞计数减第3 周期化疗后白细胞计数	分期	分化程度	靶区范围	BMI	年龄	淋巴结 转移情况
化疗前白细胞计数减 第3周期化疗后白细 胞计数	1.000	-0.003	-0.081	-0.077	0.117	0.310*	0.135
分期	-0.003	1.000	-0.032	0.442**	-0.008	0.204	0.618**
分化程度	-0.081	-0.032	1.000	-0.059	-0.169	-0.333*	-0.052
靶区范围	-0.077	0.442**	-0.059	1.000	-0.040	0.137	0.444**
BMI	0.117	-0.008	-0.169	-0.040	1.000	0.166	0.244
年龄	0.310*	0.204	-0.333*	0.137	0.166	1.000	0.080
淋巴结转移情况	0.135	0.618**	-0.052	0.444**	0.244	0.080	1.000

注:表中数值为相关系数。*在置信区度(双侧)为0.05时,相关性是显著的。**在置信度(双侧)为0.01时,相关性是显著的。

3 讨论

宫颈癌位居女性肿瘤发病率第2位。随着人乳头瘤病毒的推广及宫颈癌筛查,在发达国家宫颈癌发病率有所下降^[4],但在我国尤其是经济欠发达地区仍有极高的发病率,1999年美国国立癌症研究所将含铂药物化疗联合放射治疗作为中、晚期宫颈癌的标准治疗方案^[5]。最新的美国国家综合癌症网络(NCCN)指南仍明确推荐含铂药物的同步放化疗为ⅡB~ⅣA期宫颈癌治疗的标准方案^[6]。顺铂为周期非特异性抗肿瘤药,具有抗癌谱广、对乏氧细胞有效的特点。小剂量顺铂会影响肿瘤细胞致死性损伤的恢复,因此广泛应用于多种肿瘤,对放射治疗增敏。但化疗过程中可能造成患者的骨髓抑制等情况,严重时诱发感染、造成治疗中断,基于以上原因,我们进行了本项分析研究。

临床工作中我们观察到,随着化疗周期的延长,出现白细胞减低的概率逐渐增加。为保障患者能顺利完成治疗,我们提出以下问题并通过回顾性分析得出部分结论:化疗进行到第几周期容易发生白细胞减低?何时进行升白干预更为合适?哪些患者更容易出现白细胞减低?如何筛选出高危人群,如何进行预防?

根据实验室检查及临床观察,绝大多数患者能够顺利完成第1周期化疗,但完成2周期化疗后,部分患者出现了I、II度的骨髓抑制,经口服或粒细胞集落刺激因子皮下注射后,可继续第3周期化疗。但完成3周期化疗后,有较多患者出现了III度骨髓抑制,可能原因如下:(1)放化疗后骨髓损伤的副反应叠加,第3周期化疗后达到较为严重水平,影响造血功能;(2)部分患者消化道反应较重,严重影响进

食,虽积极干预,但仍存在营养风险,进而影响骨髓造血。Bel-locq等^[7]在支气管肺癌中的研究认为肿瘤组织中浸润的中性粒细胞与预后呈负相关,可能与肿瘤微环境相关,结合我们的分析,考虑化疗2周期后进行预防性的升白治疗是较好的时机,张明等^[8]的研究发现聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子在预防化疗引起粒细胞减少方面有较好的效果,使用简单,且不会增加不良反应。因此,推荐患者在完成2周期顺铂单药周方案化疗后进行预防性升白治疗,降低化疗中断风险。并对患者全程进行营养教育及支持治疗。

分析发现,我们发现年龄与白细胞计数减低呈正相关,可能原因为老年患者骨髓造血功能减低。本研究中没有明显低体重患者,因此分析中BMI与白细胞计数没有明确相关,但是顺铂属于强致吐类化疗药物,胃肠道反应较重,若患者BMI较低,营养风险升高,可能进一步影响造血功能,该假设需进行进一步的研究分析。相关分析中,肿瘤分期、淋巴结转移情况、靶区范围三者呈现正相关,与临床情况相符,局部晚期患者容易存在淋巴结转移,而因分期较晚,我科的放疗范围对应增大。年龄与分化程度呈一定的负相关性,对比医学统计中肿瘤发病年龄逐渐降低、病死率升高的趋势,可能说明随着年纪增长,肿瘤分化程度逐渐升高,提示好的预后。分期、分化程度、靶区范围等与白细胞计数情况可能有负的相关性,但无明显统计学意义。其中分期及靶区范围的影响可能由于分期晚,靶区的治疗范围增加,骨髓抑制可能性增大,临床工作中进行骨髓勾画并限量可能会进一步降低患者骨髓抑制风险。

综上所述,部分BMI较低、年龄较大、肿瘤分期相对较晚、放疗范围较大、化疗中出现较为剧烈的

胃肠道反应的患者,出现白细胞减低进而造成化疗中断的可能性相对较大,建议在完成第2周期化疗时,给予预防性升白治疗,可能使治疗更为连贯,取得更好疗效,同时,宫颈癌患者治疗中的全程管理,包括饮食、体重、靶区范围、副反应处理等可能对疗效提升也有积极的促进作用。

参考文献

- [1]赵虹,王雁,卢丹.人乳头瘤病毒的感染及预防在我国的状态和进展[J].中日友好医院学报,2016;30(5):298-300
- [2]段仙芝,白鹏来,王少明.内蒙古东部地区宫颈癌及宫颈癌前病变的人群筛查研究.中国妇产科临床杂志,2012;13:190-193
- [3]Inoue M, Minami M, Fujii Y, et al. Granulo cyte colony-stimulating factor and interleukin-6-producing-lung-cancer-cell-

- line, LCAM[J]. J Surg Oncol, 1997; 64(4):347-350
- [4]Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer, 2015; 5: 359-386
- [5] James RM, Cruickshank ME, Siddiqui N. Management of cervical cancer: summary of SIGN guidelines[J]. BMJ, 2008; 336(7634):41-43
- [6]周晖,白守民,林仲秋.《2019 NCCN 宫颈癌临床实践指南(第1版)》解读.中国实用妇科与产科杂志,2018;34:1002-1009
- [7]Bellocq A, Antoine M, Flahault A, et al. Neutrophil alveolitis in bronchioloalveolar carcinoma: induction by tumor-derived interleukin-8 and relation clinical outcome[J]. Am J Pathol, 1998; 15(2):83-92
- [8]张明,兰海涛,陈琳.聚乙二醇化重组人粒细胞集落刺激因子预防化疗后粒细胞减少临床观察.中国新医药杂志,2014;23(7):815-818

(上接第458页)

前后独立预后指标。TNF是一种由巨噬细胞分泌的细胞因子,其中TNF- α 主要由激活的单核巨噬细胞所产生,可以借助机体免疫功能,对同一肿瘤产生直接和间接双重活性的抗癌效应,并使营养血管出血坏死^[14],能直接造成肿瘤细胞死亡的细胞因子。虽然TNF- α 有较强杀伤肿瘤作用,但是在蒙汉族 NSCLC 病人放疗后没有统计学意义,说明其含量在不同民族间稳定,其不适合作为评价放疗对机体免疫功能影响的指标。

综上所述,尽管本研究对蒙汉族 NSCLC 病人放疗前后机体部分免疫细胞亚群及免疫相关因子进行检测分析,显示放疗可能会 NSCLC 病人的免疫功能具有一定抑制作用,并且 IL-10 水平可作为 NSCLC 病人放射治疗前后独立预后指标,但是由于机体免疫机制和肿瘤细胞免疫逃逸机制非常复杂,同时,本研究样本量仍相对较少,且既往接受过抗肿瘤治疗可能会受到影响机体免疫状态,因此,未来仍需进一步深入研究。

参考文献

- [1]李碧慧.晚期非小细胞肺癌免疫治疗的作用机制与研究进展[J].癌症进展,2017;17(12):1389-1394
- [2]云峰,钱永刚,刚文婕,等.2012年内蒙古肿瘤登记地区恶性肿瘤发病与死亡分析[J].中国肿瘤,2017;26(6):415-423
- [3]吕秀云.内蒙古地区汉族和蒙古族肺癌病人流行病学调查[J].内蒙古医学院学报,2008;30(6):445-448
- [4]穆朝东,封敏,杜业勤,等.新疆地区不同民族食管癌患者放

- 疗前后免疫功能变化的初步探讨[J].新疆医科大学学报,2012;35(1):20-23
- [5]Standish LJ, Torkelson C, Hamill FA, et al. Immune defects in breast cancer patients after radiotherapy [J]. J Soc Integr Oncol, 2008; 6(3):110-121
- [6]李琦,梅其柄,张明杰,等.白细胞介素对NK细胞的调控作用及其分子机制[J].免疫学杂志,2012;12:1081-1085
- [7]李海洋,赵振山.肺癌患者放疗前后外周血淋巴细胞亚群变化研究[J].北华大学学报(自然科学版),2016;17(2):213-216
- [8]Wilkins, A.C., Patin, E.C., Harrington, K.J., et al. The immunological consequences of radiation-induced DNA damage[J]. Journal of Pathology, 2019; 247(5):606-614
- [9]于梓薇,张华,武晓,等. IL-1 家族及其在肺癌中的作用[J].临床肺科杂志,2019;24(2):337-340
- [10]Dewan MZ, Galloway AE, Kawashima N, et al. Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combine with anti CTLA-4 antibody[J]. Clin Cancer, 2009; 15(17):5379-5388
- [11]王艳,李月红,白娣斯,等. IL-10 启动子基因多态性对癌症的调节[J].现代肿瘤医学,2012;8:1752-1754
- [12]徐莉,朱晔函.血清 CA125 和 IL10 水平测定在评估晚期非小细胞肺癌患者预后中的价值[J].临床肺科杂志,2016;21(4):616-618
- [13]De Vita F, Orditura M, Galizia G, et al. Serum Interleukin-10 levels as a prognostic factor in advanced non-small cell lung cancer patients[J]. Chest, 2000; 117(2):365-373
- [14]付宝红,张双,顾涛,等.血清 TNF- α 、IL-1 及 IL-6 水平对局部晚期非小细胞肺癌患者同步放化疗疗效的评估[J].世界最新信息医学文摘,2017;81(17):116-116