

• 临床研究 •

培美曲塞联合奥沙利铂治疗复发性卵巢癌的临床观察

田 菁, 冯 慧, 肖会廷, 鞠宝辉, 郝 权

天津医科大学附属肿瘤医院 妇科肿瘤科 天津市肿瘤防治重点实验室, 天津 300060

摘 要: **目的** 探讨培美曲塞联合奥沙利铂作为二线化疗方案对复发性卵巢癌患者的疗效及临床安全性。**方法** 将 2011 年 5 月至 2012 年 4 月天津医科大学附属肿瘤医院收治的 49 例复发性卵巢癌患者随机分为观察组和对照组, 观察组 23 例患者第 1 天 iv 培美曲塞 500 mg/m^2 , iv 奥沙利铂 135 mg/m^2 , 3 周为一疗程; 对照组 26 例患者第 1、8 天 iv 吉西他滨 1000 mg/m^2 , 第 2 天 iv 奥沙利铂 135 mg/m^2 , 3 周为一疗程。所有患者均接受 4 个以上疗程, 每 2 个疗程评价疗效及不良反应。**结果** 两组有效率差异无显著性 ($P > 0.05$), 但观察组的不良反应明显减轻 ($P < 0.05$), 患者可以耐受。**结论** 培美曲塞联合奥沙利铂作为二线化疗方案治疗复发性卵巢癌不良反应较轻, 患者能够耐受, 可以提高患者的生存质量, 值得临床进一步研究。

关键词: 培美曲塞; 奥沙利铂; 复发性卵巢癌; 二线化疗

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2012)06-0585-04

Clinical observation of pemetrexed combined with oxaliplatin in the treatment of recurrent ovarian cancer

TIAN Jing, FENG Hui, XIAO Hui-ting, JU Bao-hui, HAO Quan

Key Laboratory of Tianjin Cancer Prevention, Department of Gynecology Oncology, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, Tianjin 300060, China

Abstract: Objective To study the clinical efficacy and safety of pemetrexed combined with oxaliplatin as second-line chemotherapy to treat patients with recurrence ovarian cancer (ROC). **Methods** A total of 49 patients with ROC, who received the treatment from May 2011 to April 2012 in Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, were definitely divided into observation group ($n=23$) and control group ($n=26$). The patients in the observation group were iv administered with pemetrexed (500 mg/m^2) and oxaliplatin (135 mg/m^2) on day 1, three weeks as a course; The patients in the control group were iv administered with gemcitabine (1000 mg/m^2) on day 1 and day 8, and with oxaliplatin (135 mg/m^2) on day 2, three weeks as a course. All patients received four or more treatment courses, the clinical efficacy and adverse events were compared between the two groups after every two courses of treatment. **Results** There was no significant difference ($P > 0.05$) between the two groups, but the adverse reactions in the observation group were reduced significantly ($P < 0.05$), and the patients could tolerate. **Conclusion** Pemetrexed combined with oxaliplatin, as second-line chemotherapy, is an effective treatment program with less adverse reactions and the patients could tolerate. At the same time, this program could improve the life quality of patients, which is worthy of further study in clinic.

Key words: pemetrexed; oxaliplatin; recurrent ovarian cancer; second-line chemotherapy

卵巢癌是妇科常见恶性肿瘤之一, 尽管手术联合化疗是目前卵巢癌的主要治疗方式, 且近期有效率 60%~80%, 但远期效果并不理想, 超过 80% 的患者因复发需要接受二线化疗。二线化疗药物在延长复发性卵巢癌患者生命, 改善其生存质量起到非常重要的作用。目前许多药物已应用到卵巢癌的二

线化疗中, 如吉西他滨、脂质体阿霉素及拓扑替康等, 但鉴于卵巢癌细胞的耐药性及化疗药物的不良反应, 卵巢癌二线化疗方案的选择仍成为临床医生的挑战。天津医科大学附属肿瘤医院妇科肿瘤科应用吉西他滨治疗复发性卵巢癌, 已取得了较好的疗效。自 2011 年 5 月至 2012 年 4 月我科应用培美曲

收稿日期: 2012-10-07

作者简介: 田 菁 (1980—), 女, 住院医师, 研究方向是妇科肿瘤的临床治疗。Tel: 13821853653 E-mail: tianjing1980doctor@126.com

塞联合奥沙利铂或吉西他滨联合奥沙利铂治疗复发性卵巢癌,并对二者的疗效及不良反应进行研究分析,旨在为复发性卵巢癌二线化疗药物的选择提供临床依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2011 年 5 月—2012 年 4 月收治的复发性卵巢癌患者 49 例,年龄 45~66 岁,平均 (51.5±3.7) 岁。所有患者均为 III 期卵巢癌减灭术后复发转移患者,预计生存期 >6 个月;近 6 个月内无其他抗癌药物应用史,无放射治疗史,所有患者均无手术指征。49 例患者病理类型包括卵巢浆液性腺癌 34 例,卵巢子宫内膜样癌 13 例,透明细胞癌 2 例。化疗前进行体格检查、血常规、肝肾功能、心电图及影像学检查。

1.2 药品

培美曲塞由齐鲁制药有限公司生产,批号 1090051DV;奥沙利铂由江苏恒瑞医药销售有限公司生产,批号 11080312;吉西他滨由江苏豪森药业股份有限公司生产,批号 110302。

1.3 治疗方法及分组

将 49 例患者用信封法随机分为观察组和对照组,两组患者年龄、病情无统计学差异。观察组 23 例,平均年龄 49.8 岁 (47~64 岁),化疗前给予叶酸、维生素 B₁₂ 及地塞米松进行预处理,第 1 天,iv 培美曲塞 500 mg/m²,iv 奥沙利铂 135 mg/m²,3

周一疗程;对照组 26 例,平均年龄 51.6 岁 (45~66 岁),第 1、8 天,iv 吉西他滨 1 000 mg/m²,第 2 天,iv 奥沙利铂 135 mg/m²,3 周一疗程。所有患者均接受 4 个以上化疗疗程。化疗过程中所有患者均给予抗过敏、保护胃黏膜及止吐药物治疗,出现严重血液学毒性患者需进行 G-CSF 支持治疗。

1.4 疗效评价

所有患者每化疗 2 个疗程后均全面评价化疗疗效,复查影像学,观察可测量病灶。按照 WHO 实体瘤疗效评价标准评价疗效,分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD)、进展 (PD),计算总有效率和临床受益率。按照 WHO 标准分为 0~IV 级评价不良反应。

总有效率 = (CR + PR) / 总例数

临床受益率 = (CR + PR + SD) / 总例数

1.5 不良反应

观察化疗期间有无血液学毒性、消化道反应、神经毒性、肝肾功能异常等。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计分析软件进行统计学处理,计量资料应用 *t* 检验,计数资料应用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 疗效评价

两组的总有效率和临床受益率相当,无统计学差异 ($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两组疗效比较

Table 1 Comparison of clinical efficacy between two groups

组别	例数	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	总有效率/%	临床受益率/%
对照组	26	2	6	5	13	30.77	50.00
观察组	23	3	4	6	10	30.43	56.52

2.2 不良反应

观察组血液学毒性明显低于对照组,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),且观察组多为 I~II 度的轻度骨髓抑制,无严重的 IV 度不良反应。两组的其他不良反应如消化道反应、神经毒性、肝肾功能异常等发生率相似,差异无统计学意义,见表 2。

3 讨论

卵巢癌是我国女性发病率较高的一种恶性肿瘤,由于其隐匿性强早期诊断困难,故 70% 的患者初诊时已属晚期,手术联合化疗是目前卵巢癌治疗

的主要方式。尽管大多数患者通过卵巢癌肿瘤细胞减灭手术和一线化疗可以获得完全缓解,但仍有相当多的患者在短期内易复发。针对复发性卵巢癌患者,二线化疗药物的选择至关重要。选药得当可以延长生命、改善生活质量,而且部分患者经二线化疗后肿块缩小可以为再次手术创造有利条件。

2009 年美国国立综合癌症网络 (NCCN) 已将紫杉醇联合卡铂作为卵巢癌一线化疗的金标准^[1]。然而卵巢癌二线化疗药物虽然众多,但疗效及不良反应轻重不一,因此,如何选择有效率较高而不良

表 2 两组不良反应比较

Table 2 Comparison of adverse reactions between two groups

不良反应	观察组						对照组					
	0 级/例	I 级/例	II 级/例	III 级/例	IV 级/例	发生率/%	0 级/例	I 级/例	II 级/例	III 级/例	IV 级/例	发生率/%
中性粒细胞减少	12	6	3	2	0	47.83*	6	7	2	7	4	76.92
血小板减少	15	3	4	1	0	34.78**	7	5	7	4	3	73.08
神经毒性	6	11	4	2	0	73.91	10	11	3	2	0	61.54
肝功能异常	17	4	2	0	0	26.09	18	5	3	0	0	30.77
消化道反应	9	8	6	0	0	60.87	9	8	4	4	1	65.38

与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$ * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs control group

反应相对较小的化疗方案一直是临床研究的热点。

培美曲塞是一种作用于叶酸代谢过程中多个靶点的抗肿瘤新药,主要通过抑制叶酸代谢途径中多个关键酶的活性来影响嘌呤和胸腺嘧啶核苷的生物合成,进而影响肿瘤细胞 DNA 合成,从而达到抑制细胞增殖的目的。可能正是因为培美曲塞对酶抑制的多靶点性,使得它具有抗癌活性强、不易产生耐药性等特点^[2-3]。目前培美曲塞已被批准联合顺铂用于一线治疗恶性胸膜间皮瘤、非鳞非小细胞肺癌的治疗、单药用于晚期非小细胞肺癌的维持治疗^[4-5]。另有研究发现无论是单药还是联合用药,培美曲塞对乳腺癌、结肠直肠癌、胃癌等恶性肿瘤也有明确的治疗效果^[6-8]。本研究显示培美曲塞联合奥沙利铂用于复发性卵巢癌,总有效率可达 30.43%,临床受益率可达 56.52%,与吉西他滨联合奥沙利铂方案(总有效率 30.77%,临床受益率 50.00%)相比,两组的总有效率及临床受益率相当,无统计学差异($P>0.05$)。O'Shaughnessy 等^[9]应用培美曲塞治疗 80 例曾用蒽环类药物、紫杉醇和卡培他滨治疗无效的转移性乳腺癌患者,部分缓解率为 8%,病情稳定的患者占 36%,表明培美曲塞与其他化疗药物无交叉耐药,既往对紫杉醇、蒽环类药物、卡培他滨耐药的患者仍可继续治疗,且与其他方案相比疗效略优。

不良反应方面,观察组的血液学毒性明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),中性粒细胞减少发生率两组分别为 47.83%、76.92%($P<0.05$),血小板减少发生率分别为 34.78%、73.08%($P<0.05$),且本组研究中观察组血液学毒性多见于 I~II 度粒细胞及血小板减少,未见严重的 IV 度血液学不良反应;神经毒性及消化道反应等其他化

疗不良反应两组间差异无统计学意义,但观察组神经毒性及胃肠道反应多为 I~II 级,患者耐受性好。培美曲塞在不良反应方面显示出了良好的优势,所有患者并无因不良反应而停止化疗。临床研究显示治疗前及治疗过程中补充叶酸和(或)维生素 B₁₂能够减轻临床化疗的不良反应,改善其耐受性,有利于病人更好地接受治疗^[10]。因此,对既往接受化疗过程中曾出现严重骨髓抑制的患者,应用培美曲塞方案进行化疗则更为安全可行,同时可减少患者的经济负担。

培美曲塞联合奥沙利铂方案临床有效率与吉西他滨联合奥沙利铂方案无明显差异,但其临床不良反应较吉西他滨明显减轻,尤以低血液学毒性更受瞩目,对于一般情况欠佳的复发性卵巢癌患者,培美曲塞联合奥沙利铂化疗方案可以改善患者临床症状,同时提高患者的生存质量,值得临床医师进一步研究应用。

参考文献

- [1] Bookman M A. First-line Chemotherapy in epithelial ovarian cancer [J]. *Clin Obstet Gynecol*, 2012, 55(1): 96-113.
- [2] Chattopadhyay S, Moran R G, Goldman I D. Pemetrexed: biomedical and cellular pharmacology, mechanisms, and clinical applications. [J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6: 404-417.
- [3] 张 媛. 培美曲塞临床应用研究进展 [J]. *山东医药*, 2010, 50(25): 112-113.
- [4] Vogelzang N J, Rusthoven J J, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(14): 2636-2644.
- [5] Scagliotti G V, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III

- study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced stage non-small cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(21): 3543-3551.
- [6] Paridaens R, Dirix L, Dumez H, *et al.* Phase I/II pharmacokinetic study of pemetrexed and epirubicin in patients with locally advanced or metastatic breast cancer [J]. *Clin Breast Cancer*, 2007, 7(11): 861-866.
- [7] Celio L, Sternherg C N, Labianca R, *et al.* Pemetrexed in combination with oxaliplatin as a first-line therapy for advanced gastric cancer: A multi-institutional phase II study [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(6): 1062-1067.
- [8] 付 静, 时淑珍. 培美曲塞联合顺铂治疗晚期乳腺癌的疗效观察 [J]. 中国医药导报, 2011, 8(5): 5436.
- [9] O'Shaughnessy J A, Clark R S, Blum J L, *et al.* Phase II study of pemetrexed in patients pretreated with an anthra-cycline, a taxane, and capecitabine for advanced breast cancer [J]. *Clin Breast Cancer*, 2005, 6(2): 143-149.
- [10] Ledermann J A, Stebbing J. Positioning pemetrexed in the treatment of ovarian cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(8): 1330-1332.