

紫杉醇联合奈达铂或卡铂治疗上皮性卵巢癌的临床疗效比较

刘 阳¹, 王 敏²

1. 上海交通大学附属第六人民医院 妇产科, 上海 201306

2. 中国医科大学附属盛京医院 妇产科, 辽宁 沈阳 110004

摘要: **目的** 探讨紫杉醇联合奈达铂或卡铂在上皮性卵巢癌化疗中的疗效, 为临床上有效安全的化疗方案的选择提供参考依据。**方法** 选取于 2011 年 3 月—2013 年 8 月上海交通大学附属第六人民医院收治的卵巢癌患者 102 例, 随机分为治疗组 ($n=51$) 和对照组 ($n=51$), 治疗组第 1 天给予紫杉醇注射液 175 mg/m^2 , 加入 500 mL 生理盐水中静脉滴注, 3 h 内滴完, 第 2 天给予注射用奈达铂 100 mg/m^2 进行静脉滴注。对照组第 1 天紫杉醇用法用量同治疗组, 第 2 天给予注射用卡铂 400 mg/m^2 进行静脉滴注。28 d 为一个疗程, 所有患者化疗 1~6 个疗程, 平均 3 个疗程。治疗结束后, 比较两组的疗效和毒副作用。

结果 治疗组和对照组治疗有效率分别为 64.71%、60.78%, 两组比较差异无统计学意义。治疗过程中两组患者均可发生血红蛋白减少、中性粒细胞减少、白细胞减少、血小板减少、皮疹、脱发、恶心呕吐、肝功能和神经感觉异常的毒副作用, 其中两组患者发生脱发的发生率均为 100%, 血红蛋白减少、中性粒细胞减少、白细胞减少、恶心呕吐的发生率均在 50% 以上。治疗组患者没有发生发热、过敏的毒副作用, 神经感觉异常的发生率也低于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

结论 紫杉醇联合奈达铂或卡铂治疗上皮性卵巢癌的临床疗效无差异, 主要毒副作用为骨髓抑制和胃肠道反应。临床医生可根据患者自身耐受情况、经济条件进行合理选择化疗方案, 有利于减少患者化疗痛苦, 提高患者依从性。

关键词: 紫杉醇; 奈达铂; 卡铂; 上皮性卵巢癌

中图分类号: R979.3

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2014)05-0512-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2014.05.015

Comparison of clinical efficacy between taxinol combined with nedaplatin or carboplatin in treatment of epithelial ovarian cancer

LIU Yang¹, WANG Min²

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Sixth Affiliated Hospital of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 201306, China

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

Abstract: Objective To explore the efficacy of taxinol combined with nedaplatin or carboplatin in treatment of epithelial ovarian cancer, and to provide the reference for effective and safe selection of chemotherapy regimens. **Methods** Epithelial ovarian cancer patients (102 cases) who came to the Sixth Affiliated Hospital of Shanghai Jiao Tong University from March 2011 to August 2013 were randomly divided into treatment and control groups ($n=51$). The patients in the treatment group were given Taxinol Injection on day 1, 175 mg/m^2 added in 500 mL saline, kept iv drip slowly in 3 h. They were injected with nedaplatin (100 mg/m^2) for iv drip on day 2. The patients in the control group were treated with taxinol on day 1, and the usage and dosage were the same as treatment group. They were injected with carboplatin (400 mg/m^2) for iv drip on day 2. One course was 28 d, and all patients accepted 1—6 courses of chemotherapy with an average of three courses. Efficacy and side effects of two groups were compared. **Results** The effective rates in the treatment and control groups were 64.71% and 60.78%, without significant differences. Patients in both groups had side effects such as reduced hemoglobin, neutropenia, and leukopenia, skin rash, hair loss, nausea, vomiting, abnormal liver function and nerve sensation. The incidence of hair loss in two groups was 100%, and the incidence of reduced hemoglobin, neutropenia, and leukopenia, nausea, and vomiting was above 50%. Patients in the treatment group did not have fever and allergies, and the incidence of abnormal nerve sensation was lower than that of the control group with significant difference ($P<0.05$). **Conclusion** There is no difference between paclitaxel combined with nedaplatin or carboplatin in treatment of epithelial ovarian cancer, and the main side effects were bone marrow suppression and gastrointestinal reaction.

收稿日期: 2014-04-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30973189)

作者简介: 刘 阳 (1974—), 女, 主治医师, 研究方向为妇科肿瘤的治疗。Tel: 18017579979 E-mail: liuyang11211@126.com

Clinicians can select the reasonable chemotherapy regimens according to the own clinical tolerance and economic conditions of patients, which helps to reduce the pain of patients and improve their chemotherapy compliance.

Key words: taxinol; nedaplatin; carboplatin; epithelial ovarian cancer

上皮性卵巢癌为妇科最常见的恶性肿瘤之一,其发病率仅次于宫颈癌和子宫体癌,但其致死率则居妇女恶性肿瘤的首位^[1],严重威胁着女性患者的生命健康。由于卵巢癌病人早期症状不典型,发现时大部分已是中晚期,腹腔种植转移快,单纯的手术治疗不能根治,复发率高,同时,老年患者对化疗的耐受性也较差,影响患者的预后。如今寻找不良反应小、安全性高的化疗药改善卵巢癌患者的预后是妇产科临床亟待解决的问题。

目前已证实铂类化合物是对上皮性卵巢癌最有效的化疗药物^[2],奈达铂作为新一代的铂类药物,抗肿瘤谱广,毒副作用小,但临床上有关其在上皮性卵巢癌中的疗效报道较少。本文研究了于2011年3月—2013年8月在上海交通大学附属第六人民医院接受紫杉醇联合奈达铂或卡铂静脉化疗的102例患者,观察紫杉醇联合不同铂类对上皮性卵巢癌的疗效。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取于2011年3月—2013年8月上海交通大学附属第六人民医院收治的102例上皮性卵巢癌患者,年龄35~77岁,平均年龄 (49.46 ± 10.58) 岁,所有患者预计生存期均大于3个月。

纳入标准:(1)患者均经病理或细胞学穿刺诊断明确,并按照国际妇产科联盟(FIGO)标准进行分期^[3-4];(2)患者全身情况Karnofsky评分 ≥ 70 分;(3)患者心、肺、肝、肾功能无异常;(4)所有患者均为初治化疗;(5)患者及家属均知情同意。

排除标准:(1)认知功能障碍,有严重精神方面疾病的;(2)有先天免疫性疾病;(3)合并有其他系统的严重临床疾病的。

1.2 药品

紫杉醇注射液由江苏奥赛康药业股份有限公司生产,规格为30 mg/5 mL,产品批号11030716;注射用卡铂由齐鲁制药有限公司生产,规格为100 mg/10 mL,产品批号20110121;注射用奈达铂由齐鲁制药有限公司生产,规格为10 mg/瓶,产品批号11012409。

1.3 分组和治疗方法

102例患者以简单随机化的方法分为治疗组和

对照组,每组51例。治疗组患者35~75岁,平均 (49.15 ± 10.43) 岁;其中II期16例,III期25例,IV期10例。对照组36~77岁,平均 (49.87 ± 10.21) 岁;其中II期18例,III期22例,IV期11例。所有患者均为低分化癌,两组患者在临床分期、年龄、全身状况等一般情况方面比较差异无统计学意义,具有可比性。

所有患者均在入院后完善相关检查。治疗组第1天给予紫杉醇注射液 175 mg/m^2 ,加入500 mL生理盐水中静脉滴注,3 h内滴完。滴注过程中给予全程的心电监护,每隔半小时测血压、呼吸、心跳,滴注前30 min给予常规抗过敏药预防过敏反应,化疗前后静脉给予托烷司琼5 mg止吐。第2天给予注射用奈达铂 100 mg/m^2 进行静脉滴注,同样滴注前后给予托烷司琼5 mg止吐。对照组第1天紫杉醇用法用量同治疗组,并给予相关监护。第2天给予注射用卡铂 400 mg/m^2 进行静脉滴注,滴注前后给予托烷司琼5 mg止吐。28 d为一个疗程,所有患者化疗1~6个疗程,平均3个疗程。

1.4 评价标准

根据WHO有关肿瘤化疗标准^[5]和卵巢癌血清标志物CA125疗效标准评价患者化疗的疗效,分为完全有效(CR):病灶消失,血清CA125下降至正常水平(持续时间达一个月);部分有效(PR):病灶直径缩小 $\geq 30\%$ 或血清CA125下降 $\geq 50\%$ 且持续时间一个月以上;稳定(SD):介于PD和PR之间;进展(PD):病灶直径增加 $\geq 20\%$ 或血清CA125水平上升 $> 50\%$,临床症状无明显改善或加重。

有效率=(CR+PR)/患者总数

1.5 毒副反应

按照WHO抗肿瘤药物急性及亚急性毒性反应评价标准将所发生的毒副作用分为0~IV度^[6]。

1.6 统计学方法

所有数据采用SPSS 17.5统计软件进行分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组患者的疗效比较

治疗组患者化疗后CR 12例,PR 21例,有效

率为 64.71% (33/51); 对照组患者化疗后 CR 9 例, PR 22 例, 有效率为 60.78% (31/51), 两组患者化疗后有效率比较差异无统计学意义, 见表 1。

2.2 两组化疗毒副作用比较

治疗过程中两组患者均可发生血红蛋白减少、中性粒细胞减少、白细胞减少、血小板减少、皮疹、脱发、恶心、呕吐、肝功能和神经感觉异常的毒副作用, 其中两组患者发生脱发的发生率均为 100%, 血红蛋白减少、中性粒细胞减少、白细胞减少、恶心呕吐的发生率均在 50% 以上。骨

髓抑制、皮疹、恶心、呕吐、肝功能异常的发生率两组差异无统计学意义, 治疗组患者没有发生发热、过敏的毒副作用, 神经感觉异常的发生率也低于对照组, 两组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

3 讨论

近年来临床上用于上皮性卵巢癌的化疗药物种类很多, 其中铂类化合物占据了主要的地位^[7-8]。目前来说, 铂类药物联合紫杉醇成为上皮性卵巢癌一线化疗方案, 并取得了不错的临床疗效。卡铂相比

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	有效率/%
治疗	51	12	21	12	6	64.71
对照	51	9	22	13	7	60.78

表 2 两组患者化疗后毒副作用比较

Table 2 Comparison on side effects of two groups after chemotherapy

组别	n/例	过敏						血红蛋白减少					
		0/例	I /例	II /例	III/例	IV/例	发生率/%	0/例	I /例	II /例	III/例	IV/例	发生率/%
治疗	51	51	0	0	0	0	0.00*	22	18	6	5	0	56.86
对照	51	47	3	1	0	0	7.84	18	21	7	5	0	64.71
组别	n/例	中性粒细胞减少						白细胞减少					
		0/例	I /例	II /例	III/例	IV/例	发生率/%	0/例	I /例	II /例	III/例	IV/例	发生率/%
治疗	51	16	15	12	6	2	68.63	17	20	10	8	0	66.67
对照	51	14	17	12	5	3	72.55	12	20	11	6	2	76.47
组别	n/例	血小板减少						发热					
		0/例	I /例	II /例	III/例	IV/例	发生率/%	0/例	I /例	II /例	III/例	IV/例	发生率/%
治疗	51	30	12	5	3	1	41.18	51	0	0	0	0	0.00*
对照	51	34	10	4	2	1	33.33	43	8	0	0	0	15.69
组别	n/例	皮疹						脱发					
		0/例	I /例	II /例	III/例	IV/例	发生率/%	0/例	I /例	II /例	III/例	IV/例	发生率/%
治疗	51	43	6	2	0	0	15.69	0	38	8	5	0	100.00
对照	51	40	7	3	1	0	21.57	0	35	10	6	0	100.00
组别	n/例	恶心、呕吐						肝功能异常					
		0/例	I /例	II /例	III/例	IV/例	发生率/%	0/例	I /例	II /例	III/例	IV/例	发生率/%
治疗	51	21	19	7	4	0	58.82	46	3	2	0	0	9.80
对照	51	16	20	9	6	0	68.63	43	5	2	1	0	15.69
组别	n/例	神经功能异常											
		0/例	I /例	II /例	III/例	IV/例	发生率/%						
治疗	51	49	2	0	0	0	3.92*						
对照	51	47	4	0	0	0	7.84						

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

于顺铂,其化学稳定性更高,相关文献^[9-10]表明,卡铂用于同类肿瘤效果与顺铂相当,肾毒性较小,胃肠反应较轻,但与顺铂具有交叉耐药,交叉耐药率高达90%。奈达铂作为新一代的铂类药物,其抗肿瘤谱较广,与卡铂、顺铂无交叉耐药,但血液毒性较其他两者较高。

紫杉醇为一类细胞特异周期性抗肿瘤药物,能特异性的作用于肿瘤细胞有丝分裂时的G₂期和M期,达到阻止肿瘤细胞增殖和分裂的目的^[11]。有关文献^[12]显示紫杉醇在妇女卵巢癌的治疗过程中,无论是单药还是联合其他化疗药物均有很好的抗肿瘤活性,临床疗效得到了众多学者的肯定,是目前为止发现的唯一抑制肿瘤细胞生长的植物药,报道中其毒副作用主要以血液毒性、胃肠道反应、神经毒性及脱发多见。

紫杉醇联合奈达铂化疗方案的毒副作用主要以骨髓抑制、胃肠道反应及脱发为主,与对照组患者比较差异无统计学意义。其中治疗组血小板减少发生率较对照组高,而对照组血红蛋白、中性粒细胞、白细胞减少率较治疗组高,但两组差异无统计学意义,可能与参加研究的病例样本数较少有关;治疗组患者无一例出现过敏、发热,而对照组患者则出现4例轻度过敏,主要表现为瘙痒、呼吸困难、胸闷、心悸等,经过及时的对症抗过敏治疗后症状缓解,可能和病人自身的体质及对药物的耐受性有关。两组患者少部分发生了轻度的肝损伤,而胃肠道反应及周围神经异常一般在化疗结束后的3d左右出现,主要以腹泻、恶心、呕吐为主,通过对症治疗后患者症状一般都能缓解或消失。所有患者均在化疗后发生脱发,但无一例发生IV度。两组不良反应的发生情况与有关文献报道类似^[13-14]。

综上所述,两种化疗方案疗效均较为肯定,毒副作用小。临床上对于化疗方案的择选,可根据患者自身耐受情况、经济条件进行合理的选择,有利于减少患者化疗的痛苦,提高患者化疗依从性,提高化疗的预后。

参考文献

- [1] 田菁,冯慧,肖会廷,等. 培美曲塞联合奥沙利铂治疗复发性卵巢癌的临床观察[J]. 现代药物与临床, 2012, 27(6): 585-588.
- [2] Yoneyama K, Konishi H, Yahata T, *et al.* A phase II study of paclitaxel and carboplatin with a biweekly schedule in patients with epithelial ovarian cancer: gynecologic cancer network trial [J]. *J Nippon Med Sch*, 2014, 81(1): 28-34.
- [3] Benedet J L, Bender H, Jones H, *et al.* FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2000, 70(2): 209-262.
- [4] 江希萍,徐云,郭彩霞,等. 紫杉醇联合奈达铂治疗中晚期卵巢上皮性癌的疗效分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(22): 1830-1832.
- [5] Miller A B, Hoogstraten B, Staquet M, *et al.* Reporting results of cancer treatment [J]. *Cancer*, 1981, 47(1): 207-214.
- [6] 抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO) [J]. 癌症, 1992, 11(7): 2.
- [7] Latorre A, De Lena M, Catino A, *et al.* Epithelial ovarian cancer: second and third line chemotherapy [J]. *Int J Oncol*, 2002, 21(1): 179-186.
- [8] 康马飞,卜庆,刘瑛,等. 培美曲塞单药或联合奈达铂治疗对卡铂及紫杉醇耐药的复发晚期上皮性卵巢癌[J]. 山东大学学报: 医学版, 2011, 49(5): 122-124.
- [9] 黄婧,周月华. 紫杉醇联合顺铂或卡铂治疗晚期卵巢癌的疗效观察[J]. 医学临床研究, 2013, 30(1): 47-49.
- [10] 丁丁,孔为民. 卡铂联合紫杉醇方案中不同药物剂量对骨髓抑制的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(3): 188-192.
- [11] 黄歆,杨尚金. 与微管作用的抗肿瘤天然产物的研究进展[J]. 现代药物与临床, 2010, 25(1): 1-5.
- [12] 华瑛,姚安梅,杨浩,等. 紫杉醇联合顺铂或奈达铂治疗晚期卵巢癌临床对比观察[J]. 陕西医学杂志, 2013, (11): 1533-1534.
- [13] 管忠震,徐瑞华. 奈达铂临床研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2004, 31(13): 774-780.
- [14] 袁红香. 奈达铂、紫杉醇联合同期放疗治疗中晚期宫颈癌疗效观察[J]. 山东医药, 2010, 50(38): 90-91.