

重组人血管内皮抑制素联合托泊替康治疗复发性卵巢癌的疗效观察

陈豫中¹, 刘亚敏¹, 徐 闽²

1. 中国人民解放军第273医院 妇产科, 新疆 库尔勒 841000

2. 中国人民解放军第273医院 外科, 新疆 库尔勒 841000

摘要: **目的** 探讨重组人血管内皮抑制素联合托泊替康治疗复发性卵巢癌的临床疗效。**方法** 选取2014年3月—2016年1月中国人民解放军第273医院收治的复发性卵巢癌患者72例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各36例。对照组患者静脉滴注注射用盐酸托泊替康, 1.2 mg/m²加入生理盐水100 mL中, 滴注30 min, 连续用药5 d。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注重组人血管内皮抑素注射液, 15 mg加入生理盐水500 mL, 静脉滴注5 h, 连续给药14 d。每21天为1个疗程, 所有患者治疗2个疗程。观察两组的临床疗效, 同时比较两组患者生活质量和毒副反应发生情况。**结果** 治疗后, 对照组总有效率30.56%, 临床受益率为58.34%, 治疗组总有效率为47.22%, 临床受益率为77.78%, 两组总有效率和临床收益率比较差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组和治疗组的生活质量改善率分别为36.11%、52.78%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与对照组比较, 治疗组患者白细胞减少、贫血、血小板减少、恶心呕吐的发生率显著降低, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 两组肝功能异常发生率比较差异无统计学意义。**结论** 重组人血管内皮抑素联合托泊替康治疗复发性卵巢癌具有较好的临床疗效, 可以改善患者的生活质量, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 重组人血管内皮抑制素注射液; 注射用盐酸托泊替康; 复发性卵巢癌; 生活质量

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)09-1451-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.09.031

Clinical observation of recombinant human endostatin combined with topotecan in treatment of recurrent ovarian cancer

CHEN Yu-zhong¹, LIU Ya-min¹, XU Min²

1. Department of Obstetrics and Gynecology, 273th Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Korla 841000, China

2. Department of Surgery, 273th Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Korla 841000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of recombinant human endostatin combined with topotecan in treatment of recurrent ovarian cancer. **Methods** Patients (72 cases) with recurrent ovarian cancer in 273th Hospital of the Chinese People's Liberation Army from March 2014 to January 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 36 cases. The patients in the control group were iv administered with Topotecan Hydrochloride for injection, 1.2 mg/m² added into normal saline 100 mL, and dripped in 30 min for 5 d. The patients in the treatment group were iv administered with Recombinant Human Endostatin Injection on the basis of the control group, 15 mg added into normal saline 500 mL, and dripped in 5 h for 14 d. Every 21 d was as a course of treatment, and the patients in two groups were treated for two courses. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the life quality and adverse reaction in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 30.56% and 47.22%, and the clinical benefit rates in two groups were 58.34% and 77.78%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). The life quality improvement rates in the control and treatment groups were 36.11% and 52.78%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). Compared with the control group, the incidences of leukopenia, nausea and vomiting, anemia, and thrombocytopenia in the treatment group were significantly reduced, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). The incidence of abnormal liver function was similar between two groups, and there were no statistical significance. **Conclusion** Recombinant human endostatin combined with topotecan has clinical curative effect in treatment of recurrent ovarian cancer, and can improve the life quality, which has a certain clinical application value.

Key words: Recombinant Human Endostatin Injection; Topotecan Hydrochloride for injection; recurrent ovarian cancer; life quality

收稿日期: 2016-05-04

作者简介: 陈豫中 (1982—), 主治医师, 研究方向是妇产科疾病的诊疗。Tel: 13369868205 E-mail: chenyzhong010@163.com

卵巢癌是临床常见的妇科恶性肿瘤之一, 由于该病早期症状不明显, 患者就诊时已发展为晚期, 需要接受化疗治疗。近年来, 临床多以铂类为基础的联合化疗模式作为卵巢癌的主要治疗方案, 尽管初始治疗的总有效率高达 70%~80%, 但多数患者会在治疗后 2 年内复发, 并且复发性卵巢癌多表现出对化疗药物的耐药性升高^[1]。对于复发性卵巢癌, 应用二线化疗药物的缓解率仅有 10%~28%, 且使用剂量也受到毒副作用的影响, 因此如何有效的治疗复发性卵巢癌, 以延长患者的生存期及提高生活质量成为临床关注的难题^[2]。重组人血管内皮抑制素注射液是一种新型的能对血管内皮细胞的增殖及肿瘤的生长起到强烈特异性抑制的人血管内皮抑制素, 是抗血管生长药物中的一种^[3]。托泊替康被广泛应用于初始化疗或序贯化疗失败的转移性卵巢癌患者的治疗^[4]。本次研究旨在对重组人血管内皮抑制素联合托泊替康治疗复发性卵巢癌的临床疗效进行探讨。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2014 年 3 月—2016 年 1 月中国人民解放军第 273 医院收治的复发性卵巢癌患者 72 例为研究对象, 所有入选患者均为 III 期卵巢癌减灭术后发生复发转移^[5]的患者, 预计生存期 ≥ 6 个月, 近 6 个月未接受其他抗癌药物治疗; 均自愿参与本次研究并签署知情同意书。72 例患者年龄 46~65 岁, 平均年龄 (49.3 $\pm$ 3.6) 岁; 卵巢子宫内膜样癌 21 例, 卵巢浆液性腺癌 45 例, 透明细胞癌 6 例。

1.2 药物

重组人血管内皮抑制素注射液由山东先声麦得津生物制药有限公司生产, 规格 15 mg : 3 mL, 产品批号 20130624; 注射用盐酸托泊替康由江苏奥赛康药业股份有限公司生产, 规格 2 mg/支 (以托泊替康计), 产品批号 20131211。

1.3 分组和治疗方法

采用随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组, 每组各 36 例。其中, 对照组年龄 47~63 岁, 平均年龄 (46.9 $\pm$ 2.9) 岁; 其中卵巢子宫内膜样癌 11 例, 卵巢浆液性腺癌 23 例, 透明细胞癌 2 例。治疗组年龄 46~65 岁, 平均年龄 (48.7 $\pm$ 3.4) 岁; 其中卵巢子宫内膜样癌 10 例, 卵巢浆液性腺癌 22 例, 透明细胞癌 4 例。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组患者静脉滴注注射用盐酸托泊替康, 1.2 mg/m² 加入生理盐水 100 mL 中, 滴注 30 min, 连续用药 5 d。治疗组在对照组治疗基础上静脉滴注重组人血管内皮抑制素注射液, 15 mg 加入生理盐水 500 mL, 静脉滴注 5 h, 连续给药 14 d。两组每 21 天为 1 个疗程, 所有患者治疗 2 个疗程后进行疗效及毒副作用评价。

1.4 临床疗效判断标准

临床疗效的判断根据世界卫生组织实体瘤疗效评价标准^[6]进行: 完全缓解 (CR): 病灶全部消失, 至少维持 4 周; 部分缓解 (PR): 病灶体积缩小 30% 以上, 至少维持 4 周; 稳定 (SD): 介于 PR 和 PD 之间; 进展 (PD): 病灶体积增加 20% 以上, 或出现新的病灶。

总有效率 = (CR + PR) / 总例数

临床受益率 = (CR + PR + SD) / 总例数

1.5 观察指标

应用 Kamofsky 评分 (KPS) 的变化判断所有患者治疗后患者的生活质量^[8]。改善: 治疗后 KPS 评分增加 ≥ 10 分; 稳定: KPS 评分增加 < 10 分; 降低: KPS 评分减少 ≥ 10 分。

改善率 = 改善例数 / 总例数

1.6 不良反应

按照新的药物毒副作用判定标准 NCI-CTC 2.0 版本标准分为 0~IV 级^[7]; 观察两组患者白细胞减少、贫血、血小板减少、恶心呕吐、肝功能异常的发生情况。

1.7 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行统计分析, 计数资料以率的形式表示, 经 χ^2 检验分析。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组 CR 0 例, PR 11 例, SD 10 例, PD 15 例, 总有效率 30.56%, 临床受益率 58.33%; 治疗组 CR 0 例, PR 17 例, SD 11 例, PD 8 例, 总有效率 47.22%, 临床受益率 77.78%, 两组总有效率、临床收益率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组生活质量比较

治疗后, 对照组患者生活治疗改善 13 例, 稳定 8 例, 降低 15 例, 改善率 36.11%; 治疗组改善 19 例, 稳定 10 例, 降低 7 例, 改善率为 52.78%, 两组生活质量改善率比较差异有统计学意义 ($P <$

0.05), 见表2。

2.3 两组毒副反应比较

与对照组比较, 治疗组患者白细胞减少、贫血、

血小板减少、恶心呕吐的发生率显著降低, 两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 两组肝功能异常发生率比较差异无统计学意义, 见表3。

表1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	总有效率/%	临床受益率/%
对照	36	0	11	10	15	30.56	58.33
治疗	36	0	17	11	8	47.22*	77.78*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表2 两组生活质量比较

Table 2 Comparison on life quality between two groups

组别	n/例	改善/例	稳定/例	降低/例	改善率/%
对照	36	13	8	15	36.11
治疗	36	19	10	7	52.78*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

表3 两组毒副反应比较

Table 3 Comparison on adverse reaction between two groups

组别	n/例	白细胞减少			贫血		
		I ~ II级/例	III ~ IV级/例	发生率/%	I ~ II级/例	III ~ IV级/例	发生率/%
对照	36	20	6	72.22	20	3	63.89
治疗	36	16	4	55.56*	8	2	27.78*

组别	n/例	血小板减少			恶心呕吐		
		I ~ II级/例	III ~ IV级/例	发生率/%	I ~ II级/例	III ~ IV级/例	发生率/%
对照	36	11	6	47.22	19	0	52.78
治疗	36	6	2	22.22*	14	0	38.89*

组别	n/例	肝功能异常		
		I ~ II级/例	III ~ IV级/例	发生率/%
对照	36	12	0	33.33
治疗	36	10	0	27.78

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

3 讨论

卵巢癌在临床上具有较高的发病率, 由于早期症状不明显, 约有高达70%的患者在就诊时已发展到晚期。目前临床上治疗卵巢癌的主要方法为手术联合化疗治疗, 大部分患者在通过卵巢癌肿瘤细胞减灭手术和一线化疗后取得了完全缓解, 但仍有较多的患者在短时间内复发^[9]。对于复发性卵巢癌的治疗, 二线化疗药物的选择至关重要。如果药物选择得当则可以改善复发性卵巢癌患者的生活质量,

延长生存期, 而且部分患者通过二线化疗后病灶缩小, 可为再次手术治疗创造条件^[10]。虽然复发性卵巢癌的二线化疗药物众多, 但治疗疗效及毒副反应的轻重不一, 因此如何选择有效的治疗药物成为临床关注的重点。

托泊替康是一种拓扑异构酶 I 抑制剂, 可以使超螺旋 DNA 单链断裂, 托泊替康可特异性的与 DNA 单链断端的拓扑异构酶 I 结合, 进而形成稳定的混合物, 抑制 DNA 与拓扑异构酶 I 的分离, 引发

不可逆的 DNA 键断裂,最终导致细胞死亡^[11-12]。近年来,有研究显示,肿瘤的生长、转移、浸润与血管生成具有密切的相关性^[13]。肿瘤靶向治疗的主要目的是抗新血管生成,进而取得更好的临床疗效,降低不良反应的发生。已有研究显示,重组人血管内皮抑制素能够有效地抑制肿瘤血管的生成,抑制血管内皮细胞生长、转移及附着,使得血管内皮细胞凋亡的速度加快,致使肿瘤血管退化,肿瘤营养供给途径被切断,进而发挥抑制肿瘤生长及转移的作用;同时具有较好的安全性,并且重组人血管内皮抑制素联合化疗不会明显增加不良反应^[14]。

本次研究结果显示,治疗组患者的总有效率及临床受益率均显著高于对照组;在对两组患者毒副反应分析中发现,与对照组比较,治疗组患者白细胞减少、贫血、血小板减少、恶心呕吐的发生率显著降低,表明重组人血管内皮抑制素并没有增加毒副反应的发生,反而有助于缓解化疗药物所产生的毒副反应。两组患者治疗后生活质量比较结果显示,治疗组患者的生活质量改善情况显著优于对照组,说明重组人血管内皮抑制素联合托泊替康能够显著改善复发性卵巢癌患者的生活质量,改善预后。

综上所述,重组人血管内皮抑制素联合托泊替康治疗复发性卵巢癌具有较好的临床疗效,可以改善患者的生活质量,具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 李媛媛,蔡永广.托泊替康联合顺铂二线治疗晚期复发性卵巢癌的疗效观察[J].医药前沿,2013,9: 139-140.
- [2] 邱彩虹,邱丽华.复发性卵巢癌治疗新进展[J].现代妇产科进展,2012,21(1): 64-69.

- [3] 刘秀峰,秦叔逵.重组人血管内皮抑素临床应用和研究的新进展[J].临床肿瘤学杂志,2009,14(10): 951-957.
- [4] 张凡,宰宝祥,张翠莲.托泊替康的临床应用与药物利用评价[J].中国药房,2013,24(38): 3585-3587.
- [5] 孙燕,石远凯,王子平,等.临床肿瘤内科手册[M].第5版.北京:人民卫生出版社,2007: 86.
- [6] 杨学宁,吴一龙.实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST[J].循证医学,2004,4(2): 85-90, 111.
- [7] 谷昌彦.新的药物毒副反应判定标准: NCI-CTC2.0 版本[J].日本医学介绍,2001,22(11): 483-486.
- [8] 高鸿.妇科肿瘤患者生活质量研究[J].中国肿瘤临床与康复,2011,18(3): 287-288.
- [9] 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.
- [10] 蔡定贤,唐名杰,王世坤,等.恩度联合 GEMOX 方案治疗复发或难治性卵巢癌的临床观察[J].中国癌症防治杂志,2015,7(5): 360-362.
- [11] Streltsov S A, Mikheikin A L, Grokhovskii S L, et al. Interaction of topotecan, DNA topoisomerase I inhibitor, with double-stranded polydeoxyribonucleotides 4. Topotecan binds preferably to the GC base pairs of DNA [J]. *Mol Biol*, 2001, 35(3): 374-381.
- [12] Streltsov S, Oleinikov V, Ermishov M, et al. Interaction of clinically important human DNA topoisomerase I poison, topotecan, with double-stranded DNA [J]. *Biopolymers*, 2003, 72(6): 442-454.
- [13] 龙建林.恩度联合第3代含铂化疗方案治疗55例晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].肿瘤,2010,30(2): 156-159.
- [14] 朱海涛.恩度联合化疗治疗晚期实体恶性肿瘤的临床观察[J].中国医药导报,2012,9(36): 10-11.