

氨磷汀联合多西他赛和卡铂治疗卵巢癌的临床研究

张 蕾, 薛永飞, 冀 叶, 任中海

南阳市中心医院 肿瘤内科二病区, 河南 南阳 473000

摘 要: **目的** 探讨氨磷汀联合多西他赛和卡铂治疗卵巢癌的临床疗效。**方法** 选取 2012 年 2 月—2016 年 2 月在南阳市中心医院进行治疗的卵巢癌患者 80 例, 随机分为对照组 (40 例) 和治疗组 (40 例)。对照组静脉滴注多西他赛注射液, 75 mg/m^2 加入 500 mL 生理盐水, 同时静脉滴注注射用卡铂, $300 \sim 400 \text{ mg/m}^2$ 加入 500 mL 生理盐水, 1 次/28 d; 治疗组在对照组的基础上于化疗前 30 min 静脉滴注注射用氨磷汀, $500 \sim 600 \text{ mg/m}^2$ 加入 500 mL 生理盐水, 15 min 滴完, 1 次/28 d。两组患者均治疗 3 次。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者肿瘤标志物水平、QLQ-C30 功能领域评分和不良反应情况。**结果** 治疗后, 对照组临床有效率 (ORR) 和疾病控制率 (CBR) 分别为 52.50%、82.50%, 均显著低于治疗组的 57.50%、87.50%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者血清癌胚抗原 (CEA)、糖蛋白 125 (CA125)、糖蛋白 199 (CA199) 和糖蛋白 153 (CA153) 均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 QLQ-C30 功能领域评分明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组 QLQ-C30 功能领域各评分比对照组升高更显著 ($P < 0.05$)。治疗期间, 对照组不良反应发生率为 47.50%, 明显高于治疗组的 20.00%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 氨磷汀联合多西他赛和卡铂治疗卵巢癌可有效降低化疗毒副作用, 改善患者生活质量, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 注射用氨磷汀; 多西他赛注射液; 注射用卡铂; 卵巢癌; 临床疗效; 癌胚抗原; 不良反应

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2018)03-0621-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.03.038

Clinical study on amifostine combined with docetaxel and carboplatin in treatment of ovarian cancer

ZHANG Lei, XUE Yong-fei, JI Ye, REN Zhong-hai

Second Ward of Oncology Department, Nanyang City Central Hospital, Nanyang 473000, China

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy of amifostine combined with docetaxel and carboplatin in treatment of ovarian cancer. **Methods** Patients (80 cases) with ovarian cancer in Nanyang City Central Hospital from February 2012 to February 2016 were randomly divided into control (40 cases) and treatment (40 cases) groups. Patients in the control group were iv administered with Docetaxel Injection, 75 mg/m^2 added into normal saline 500 mL, at the same time they were iv administered with Carboplatin for injection, $300 \sim 400 \text{ mg/m}^2$ added into normal saline 500 mL, once every 28 d. Patients in the treatment group were iv administered with Amifostine for injection on the basis of the control group 30 min before chemotherapy, $500 \sim 600 \text{ mg/m}^2$ added into normal saline 50 mL, dripped in 15 min, once every 28 d. Patients in two groups were treated for 3 times. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the tumor markers, QLQ-C30 scores and adverse reactions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the ORR and CBR in the control group were 52.50% and 82.50%, which were significantly lower than 57.50% and 87.50% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the CA125, CA199, CA153, and CEA levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the QLQ-C30 functional scores in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and QLQ-C30 functional scores in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse reactions in the control group was 47.50%, which was significantly higher than 20.00% in the treatment group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Amifostine combined with docetaxel and carboplatin can effectively reduce the chemotherapy side effect and improve the quality of life in treatment of ovarian cancer, which has

收稿日期: 2017-10-10

作者简介: 张 蕾 (1978—), 女, 本科, 主治医师, 研究方向为肿瘤内科。Tel: 15893583636 E-mail: zhangleipeipei@126.com

a certain clinical application value.

Key words: Amifostine for injection; Docetaxel Injection; Carboplatin for injection; ovarian cancer; clinical efficacy; CEA; adverse reaction

卵巢癌是妇科常见的一种恶性肿瘤,近年来在我国的发病率逐年增加,已达到5%以上,且好发于50岁以上妇女。随着人们生活节奏的加快,压力的增加,以及环境因素的影响,卵巢癌发病趋于年轻化^[1]。该病发病较为隐匿,尚无有效的早期诊断方法,因此,绝大部分患者在确诊后就已处于晚期,丧失了手术机会,目前对于晚期患者的治疗仍以化疗为主^[2]。卡铂通过与DNA结合,形成交叉键,破坏了DNA的功能,阻断其复制,进而发挥抗肿瘤作用^[3]。多西他赛具有抑制癌细胞的有丝分裂和增殖作用^[4]。氨磷汀为正常细胞保护剂,具有清除组织中自由基的作用^[5]。因此,本研究对卵巢癌患者采用氨磷汀联合多西他赛和卡铂进行治疗,取得了满意的效果。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

回顾性分析2012年2月—2016年2月在南阳市中心医院进行治疗的80例卵巢癌患者的临床资料,其中年龄30~66岁,平均年龄 (51.44 ± 1.57) 岁;病程1~5年,平均病程 (2.16 ± 0.42) 年;Ⅷa期33例、Ⅷb期31例、Ⅵ期16例。

纳入标准:(1)均符合卵巢癌相关诊断标准^[6];(2)生存期>3个月者;(3)KPS评分 ≥ 60 分者;(4)均取得知情同意者。

排除标准:(1)接受过本研究药物治疗者;(2)对本研究药物过敏者;(3)伴有严重心、肝、肾等重要脏器功能不全者;(4)伴有全身严重感染及其他恶性肿瘤者;(5)近期应该过其他药物治疗或手术者;(6)伴有精神疾病者;(7)妊娠及哺乳期妇女。

1.2 药物

多西他赛注射液由江苏奥赛康药业股份有限公司生产,规格0.5 mL:20 mg,产品批号120105、140207、150503;注射用卡铂由齐鲁制药有限公司生产,规格0.1 mg/支,产品批号120109、140405、150406;注射用氨磷汀由美罗药业股份有限公司生产,规格0.4 g/支,产品批号120103、140304、150306。

1.3 分组及治疗方法

随机将80例患者分为对照组(40例)和治疗

组(40例),其中对照组年龄30~66岁,平均年龄 (51.47 ± 1.59) 岁;病程1~5年,平均病程 (2.23 ± 0.48) 年;Ⅷa期17例、Ⅷb期16例、Ⅵ期7例。治疗组年龄30~65岁,平均年龄 (51.41 ± 1.52) 岁;病程1~5年,平均病程 (2.12 ± 0.36) 年;Ⅷa期16例、Ⅷb期15例、Ⅵ期9例。两组患者一般临床资料间比较差异没有统计学意义,具有可比性。

所有患者均给予止吐、增强免疫力、补充维生素等常规处置。对照组静脉滴注多西他赛注射液,75 mg/m²加入500 mL生理盐水,同时静脉滴注注射用卡铂,300~400 mg/m²加入500 mL生理盐水,1次/28 d;治疗组在对照组基础上于化疗前30 min静脉滴注注射用氨磷汀,500~600 mg/m²加入50 mL生理盐水,15 min滴完,1次/28 d。两组患者均治疗3次后评价治疗效果。

1.4 疗效评价标准^[7]

完全缓解(CR):所有靶病灶均全部消失,至少持续4周;部分缓解(PR):靶病灶两径之和较基线水平减少30%以上;进展(PD):基线病灶长径增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶;稳定(SD):基线病灶长径和未达到PR或增加未达到PD。

临床有效率(ORR) = (CR + PR) / 总例数

疾病控制率(CBR) = (CR + PR + SD) / 总例数

1.5 观察指标

采用QLQ-C30量表评价患者功能领域生活质量^[8],包括躯体、认知、情绪、社会功能和角色,满分100分,得分越高表示生活质量越好;采用电化学发光法检测两组治疗前后血清癌胚抗原(CEA)、糖蛋白125(CA125)、糖蛋白199(CA199)、糖蛋白153(CA153)水平。

1.6 不良反应

采用CTCAEv4.0对毒副反应进行评定^[9]。

1.7 统计学分析

使用统计软件SPSS 17.0分析所有数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组患者CR 5例,PR 16例,SD 12

例, PD 7 例, ORR 为 52.50%, CBR 为 82.50%; 治疗组患者 CR 6 例, PR 17 例, SD 12 例, PD 5 例, ORR 为 57.50%, CBR 为 87.50%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组肿瘤标志物水平比较

治疗后, 两组患者血清 CA125、CA199、CA153 和 CEA 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组 QLQ-C30 功能领域评分比较

治疗后, 两组患者躯体评分、认知评分、情绪评分、角色评分和社会功能评分等均明显升高, 同

组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 且治疗后治疗组 QLQ-C30 功能领域各评分比对照组升高更显著, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗期间, 两组患者均发生了恶心呕吐、白细胞减少、血小板减少、血红蛋白减少和肝肾功能损伤等不良反应, 但治疗组不良反应发生率为 20.00%, 明显低于对照组患者的 47.50%, 两组不良反应发生率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	CBR/%
对照	40	5	16	12	7	52.50	82.50
治疗	40	6	17	12	5	57.50*	87.50*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

Table 2 Comparison on tumor markers levels between the two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	观察时间	CEA/(ng·mL ⁻¹)	CA199/(kU·mL ⁻¹)	CA125/(kU·mL ⁻¹)	CA153/(kU·mL ⁻¹)
对照	治疗前	12.67 ± 3.31	18.88 ± 4.28	63.79 ± 9.51	51.81 ± 8.96
	治疗后	9.67 ± 1.18*	11.34 ± 1.48*	31.53 ± 6.72*	29.16 ± 7.32*
治疗	治疗前	12.63 ± 3.25	18.86 ± 4.25	63.76 ± 9.47	51.78 ± 8.94
	治疗后	9.53 ± 1.14*	11.22 ± 1.43*	31.38 ± 6.46*	28.63 ± 7.28*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment

表 3 两组患者 QLQ-C30 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

Table 3 Comparison on QLQ-C30 scores between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	观察时间	躯体评分	认知评分	情绪评分	角色评分	社会功能评分
对照	治疗前	53.28 ± 5.29	47.72 ± 5.76	45.88 ± 6.49	35.49 ± 3.52	31.46 ± 4.53
	治疗后	72.38 ± 7.51*	75.48 ± 7.53*	70.37 ± 7.95*	61.35 ± 5.33*	53.37 ± 6.85*
治疗	治疗前	53.26 ± 5.27	47.68 ± 5.74	45.82 ± 6.46	35.46 ± 3.57	31.43 ± 4.57
	治疗后	81.84 ± 7.46*▲	86.35 ± 7.46*▲	82.75 ± 7.93*▲	72.46 ± 5.38*▲	68.92 ± 6.83*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

表 4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心呕吐/例		白细胞减少/例		血小板减少/例		血红蛋白减少/例		肝肾功能损伤/例		总发生率/%
		I ~ II 级	III ~ IV 级	I ~ II 级	III ~ IV 级	I ~ II 级	III ~ IV 级	I ~ II 级	III ~ IV 级	I ~ II 级	III ~ IV 级	
对照	40	2	3	2	1	3	1	2	2	2	1	47.50
治疗	40	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	20.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

卵巢癌是女性生殖系统中常见的一种恶性肿瘤,有着较强的腹腔种植转移的生物学特性,因此,该病极易出现复发,引起病情恶化甚至死亡,严重危害女性生命健康。目前,临床上对于晚期或复发卵巢癌的治疗仍以化疗为主,首选铂类药物的联合化疗方案,其目的在于控制病情进展、延长患者生存期和提高患者生活质量^[10]。

卡铂为第2代铂类抗癌药,其可与DNA结合,形成交叉键,破坏DNA功能,使其不能再复制合成,对生长各期的肿瘤细胞均有杀伤作用,是一种细胞周期非特异性药物,其抗肿瘤活性较强,而对消化道和肾毒性则较低^[3]。多西他赛为紫杉类药物,通过促进微管双聚体装配成微管,同时通过防止去多聚化过程而使微管稳定,阻滞细胞于G₂和M期,从而抑制癌细胞的有丝分裂和增殖^[4]。氨磷汀为一种有机硫化磷酸化合物,在组织中被细胞膜上的碱性磷酸酶水解脱磷酸后,成为具有活性的代谢产物WR-1065,因巯基具有清除组织中自由基的作用,故能减低顺铂、环磷酰胺及丝裂霉素等的毒性^[5]。因此,本研究对卵巢癌患者采用氨磷汀联合多西他赛和卡铂进行治疗,取得了满意的效果。

CEA为广谱肿瘤标志物,在卵巢癌中均可高表达^[11]。CA125是临床上用于诊断卵巢癌的首选标志物,常用于诊断及判断卵巢癌预后^[12]。CA153为多种形态的上皮糖蛋白,临床上主要用于乳腺癌诊断,但在部分卵巢癌患者中也呈高表达^[13]。CA199为细胞膜上的糖脂质,在卵巢癌的上皮组织中特别是黏液性卵巢癌患者的上皮组织中具有较高的阳性表达率^[14]。本研究中,与治疗前比较,治疗后两组血清CA125、CA199、CA153及CEA均显著降低($P<0.05$),但两组治疗后比较差异没有统计学意义。说明氨磷汀联合多西他赛和卡铂治疗卵巢癌可促进机体肿瘤标志物降低。此外,治疗后,治疗组和对照组的ORR分别为57.50%、52.50%,CBR分别为87.50%、82.50%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组QLQ-C30功能领域评分均想升高,且治疗组升高更显著($P<0.05$)。治疗

期间治疗组不良反应发生率明显低于对照组,两组差异比较存在统计学意义($P<0.05$)。说明氨磷汀联合多西他赛和卡铂治疗卵巢癌效果明确,且安全性较高。

综上所述,氨磷汀联合多西他赛和卡铂治疗卵巢癌可有效降低化疗毒副作用,改善患者生活质量,有着良好临床应用价值。

参考文献

- [1] 杨念念, 严亚琼, 郑荣寿, 等. 中国2009年卵巢癌发病与死亡分析 [J]. 中国肿瘤, 2013, 22(8): 617-621.
- [2] 丁 滨. 卵巢癌治疗研究进展 [J]. 人民军医, 2011, 54(3): 237-239.
- [3] 刘云英, 孙 燕, 孙玉海, 等. 国产卡铂在肿瘤患者的临床药理研究 [J]. 中国新药杂志, 1993, 2(6): 47-51.
- [4] 鲁晓燕, 孟凡振. 多西他赛的药理与临床研究 [J]. 中国医药导报, 2008, 5(11): 22-24.
- [5] 左明新, 李 琼, 傅得兴. 氨磷汀的药理和临床应用 [J]. 药物不良反应杂志, 2001, 3(1): 60-61.
- [6] 林仲秋, 李 晶. NCCN《2012 卵巢癌包括输卵管癌和原发腹膜癌临床实践指南第2版》解读 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2012, 28(3): 163-165.
- [7] 周际昌, 谢惠民. 新编抗肿瘤药物临床治疗手册 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2004: 237-238.
- [8] 孟 琼, 万崇华, 罗家洪. 癌症患者生命质量测量表EORTC QLQ-C30的应用 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2005, 14(3): 273-274.
- [9] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统: 通用不良反应术语标准 4.0 版 [J]. 肿瘤, 2012, 32(2): 142-144.
- [10] 刘 云, 杜 成, 刘文超. 卵巢癌治疗新进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(4): 553-556.
- [11] 寇歆馨, 王 莉, 丁 惠. 联合检测卵巢癌患者血清中CA125、CEA、SA 的临床意义 [J]. 医药论坛杂志, 2013, 34(1): 59-60.
- [12] 韩 军. CA125、CA199、CEA联合检测在卵巢癌诊断中的价值分析 [J]. 临床医学, 2014, 34(8): 32-33.
- [13] 刘燕华. 血清CA125、CA153及CEA联合检测对卵巢癌的诊断价值 [J]. 中国医药科学, 2011, 1(13): 90, 92.
- [14] 李炳琪, 王春昱, 郑春兰. 血清CA125、CA19-9、CEA和AFP联合检测对卵巢癌的诊断价值 [J]. 江苏医药, 2013, 39(15): 1790-1792.