

培美曲塞联合卡铂或顺铂对复发性卵巢上皮癌患者的疗效及安全性分析

姚志芹, 王秀琴, 王艳虹

濮阳市油田总医院 妇产科, 河南 濮阳 457001

摘要: **目的** 探讨培美曲塞联合卡铂与顺铂对复发性卵巢上皮癌患者的疗效及安全性。**方法** 回顾性选择濮阳市油田总医院2012年1月—2015年12月收治的53例复发性卵巢上皮癌患者, 根据化疗方法的不同分为A组及B组, A组26例, 采用培美曲塞联合顺铂治疗, B组27例, 采用培美曲塞联合卡铂治疗, 对比两组的临床疗效、无进展生存期及不良反应。**结果** A组治疗有效率为34.6%, B组为40.7%, 两组有效率对比无统计学意义。A组平均无进展生存期为(9.1±1.9)个月, B组为(9.7±1.8)个月, 组间对比无统计学意义。A、B两组的III~IV血液学毒性、乏力、III~IV消化道反应对比无统计学意义; 而B组的III~IV周围神经病变、III~IV脱发、发热发生率明显低于A组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 培美曲塞联合卡铂与培美曲塞联合顺铂对复发性卵巢上皮癌的效果相当, 但培美曲塞联合卡铂的安全性较高。

关键词: 培美曲塞; 卡铂; 顺铂; 复发性卵巢上皮癌; 安全性

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)03-0497-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.03.021

Efficacy and safety of pemetrexed combined with carboplatin and cisplatin in patients with recurrent ovarian epithelial cancer

YAO Zhiqin, WANG Xiuqin, WANG Yanhong

Gynaecology and Obstetrics Department, Puyang Oilfield General Hospital, Puyang 457001, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy and safety of pemetrexed combined with carboplatin and cisplatin in patients with recurrent ovarian epithelial cancer. **Methods** 53 cases with recurrent ovarian epithelial cancer from Jan. 2012 to Dec. 2015 in our hospital were retrospective selection, who were divided into the group A (26 cases) and group B (27 cases), group A were given pemetrexed combination with cisplatin, group B were given pemetrexed combination with carboplatin, the clinical efficacy, progression-free survival and adverse events of two groups were compared. **Results** The clinical efficacy of group A was 34.6%, the group B was 40.7%, which in two groups had no significant difference. The progression-free survival of group A was (9.1 ± 1.9) months, which in the group B was (9.7 ± 1.8) months. The III—IV hematological toxicity, weak, III—IV digestive tract reaction of two groups had no significant difference. The III—IV peripheral neuropathy, III—IV hair loss, fever of group B were lower than group A ($P < 0.05$). **Conclusion** Pemetrexed combined with carboplatin and pemetrexed combined with cisplatin was equally effective in recurrent ovarian epithelial cancer, while pemetrexed combined with carboplatin was safer.

Key words: pemetrexed; carboplatin; cisplatin; recurrent ovarian epithelial cancer; safety

卵巢癌是女性生殖道恶性肿瘤致死率的第一位^[1]。由于卵巢在盆腔深处, 病变早期常无法确诊, 使得超过70%的患者确诊时已为晚期, 生存率低于40%, 而卵巢癌病理类型较多, 卵巢上皮癌占卵巢癌的85%以上^[2-3]。对于晚期卵巢上皮癌一般需行肿瘤细胞减灭术, 而有高危因素者需要辅助以铂类为基础的化疗方案进行治疗^[4], 约有75%患者初次治疗后缓解, 但仍有多数卵巢上皮癌患者会复发^[5]。

目前对于复发卵巢上皮癌的二线治疗药物较多, 但其治疗效果不理想, 有效率均约为20%, 且不良反应较初治时明显增多, 因此如何选择安全有效的二线化疗药物非常重要^[6]。培美曲塞是以吡咯嘧啶为核心的多靶点二代抗叶酸抗代谢药物, 2004年美国食品药品监督管理局批准培美曲塞联合顺铂可用于不宜手术的恶性胸膜间皮瘤^[7]。近年来, 大规模临床试验证实培美曲塞联合顺铂可用于卵巢

收稿日期: 2018-11-22

第一作者: 姚志芹(1975—), 女, 河南安阳人, 本科, 副主任医师, 研究方向为妇科肿瘤、盆底障碍性疾病。E-mail: yaozhiqin_1975@163.com

癌的治疗,但其治疗后患者的消化道反应及耳肾毒性明显,用药前需水化以避免治疗后患者出现肾毒性,而卡铂结构与顺铂类似,对肿瘤的作用机制与顺铂相同,有研究发现^[8],其也可用于复发性卵巢上皮癌的治疗。因此本文对比了培美曲塞联合卡铂或顺铂对复发性卵巢上皮癌患者的近远期疗效及安全性,以期为复发性卵巢上皮癌的治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选择濮阳市油田总医院2012年1月—2015年12月收治的53例复发性卵巢上皮癌患者,所有患者术后病理证实为卵巢上皮癌,患者治疗后经影像学检查或体检发现CA125升高或又发现肿

块,卡氏功能状态评分(Karnofsky Performance Score, KPS)超过80分;患者均为进展期,未接受过靶向治疗或放疗且拒绝或无法耐受进一步减瘤术,知情同意本研究。患者治疗期间的血常规、心电图、肝功能、肾功能、CA125、影像学检查资料均可查;排除肝肾功能异常者、心电图异常者、有化疗禁忌者、预计生存期低于3个月者、有中枢神经系统转移者。患者年龄范围为25~73岁,平均年龄为(54.9±5.1)岁。根据化疗方法的不同分为A组及B组,A组26例,采用培美曲塞联合顺铂治疗,B组27例,采用培美曲塞联合卡铂治疗。两组患者的平均年龄、KPS评分、初步FIGO分期、病理类型对比无统计学意义。见表1。

表1 两组患者的一般资料对比

Table 1 General data comparison between two groups of patients

组别	n/例	平均年龄/岁	KPS评分	初步FIGO分期/例			病例类型/例	
				II	III	IV	浆液型	混合上皮型
A	26	54.8±4.9	85.9±4.2	5	19	2	22	4
B	27	55.2±5.3	86.1±5.3	6	20	1	24	3

1.2 方法

两组均给予培美曲塞(扬子江药业,国药准字H20143380,规格0.5g,生产批号:11121805、12041214、13101104、14122311)治疗。根据患者的体表面积按照500mg/m²剂量静脉滴注化疗,培美曲塞首次应用前1周内口服5次以上400μg/d的叶酸,且在治疗期间按此剂量服用,直至最后1次应用培美曲塞后21d停止服用;自化疗第1天时连续3d口服4mg地塞米松(国药集团荣生制药有限公司,国药准字H41020036,规格1mL:5mg,生产批号:L1201156213、L1406072121、L1304106421、L150629021),2次/d;首次治疗前1天im1000μg维生素B12(山东方明药业集团股份有限公司,国药准字H37021054,规格2mL:0.5mg,生产批号:S1210205、S1312187、S1403207、S1510137),之后每3个化疗周期im维生素B12,注射剂量同第1次。

铂类药物应用:A组在静脉滴注培美曲塞后静脉滴注75mg/m²顺铂,B组在静脉滴注培美曲塞后给予卡铂(齐鲁制药有限公司,国药准字H10920028,规格0.1g,生产批号:S1120082ER、S2080032ER、SWBIJ1307009、SWBI1310018),卡铂以AUC5来计算,两组叶酸、地塞米松、维生素B12的用法、用量相同。

治疗21d为1个周期,两组均治疗6个周期。

1.3 观察指标

化疗后2年内,每隔3个月复查1次胸腹盆CT及常规血液学检查,采用住院病历跟踪、电话及门诊复查治疗收集等方式进行随访,随访的起始时间为患者首次接受培美曲塞联合铂类化疗的时间,随访时间为2~24个月,中位时间为12个月,随访率为100%。(1)对比两组的临床疗效,所有靶病灶完全消失且至少维持4周为完全缓解,靶病灶直径之和低于基线状态30%且至少维持4周为部分缓解,患者在部分缓解与疾病进展间为疾病稳定,靶病灶最长径之和与观察到的最小靶病灶直径总和≥20%或出现新病灶为进展;总有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数;(2)对比两组的无进展生存期(患者化疗到出现肿瘤进展或任何原因导致的死亡的时间);(3)对比两组的毒副反应:按照不良反应事件评价标准4.0进行评价^[9]。

1.4 统计学方法

采用SPSS 21.0软件,计数资料用n或百分比表示,用卡方检验对比分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用t检验对比分析。

2 结果

2.1 两组治疗效果评价

A组有效率为34.6%,B组为40.7%,两组有效率对比无统计学意义。见表2。

2.3 两组无进展生存期对比

A组平均无进展生存期为(9.1±1.9)个月,B组为(9.7±1.8)个月,组间对比无统计学意义。

2.4 两组不良反应对比

A、B两组的III~IV血液学毒性、乏力、III~IV度消化道反应、对比无统计学意义;而B组的III~IV度周围神经病变、III~IV脱发、发热发生率明显低于A组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表2 两组治疗效果比较

Table 2 Comparison on therapeutic effects between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	疾病稳定/例	进展/例	有效率/%
A	26	2	7	12	5	34.6
B	27	3	8	12	4	40.7

表3 两组不良反应发生率对比

Table 3 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	III~IV血液学毒性/%			III~IV度消化 道反应/%	III~IV度周围神 经病变/%	其他/%		
		贫血	粒细胞减少	血小板下降			III~IV脱发	乏力	发热
A	26	11.5	38.5	23.1	7.7	19.2	46.2	7.7	26.9
B	27	14.8	48.1	25.9	11.1	0*	0*	11.1	3.7*

与A组比较:* $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs A group

3 讨论

卵巢癌是女性生殖道的恶性肿瘤,其病理类型中以浆液性癌最为多见,初次治疗时一般性肿瘤细胞减灭术及术后铂类+紫杉醇一类药物化疗,多数患者可完全缓解,但治疗后仍有多数患者会复发^[10]。而再次化疗的疗效则下降明显,且不良反应会增多,因此复发后多选择二线化疗方案^[11]。培美曲塞可特异性的作用于细胞复制过程中的叶酸代谢途径,实现肿瘤细胞抑制,且其可以强效的作用于胸苷酸合成酶、二氢叶酸还原酶和甘氨酸核苷酸甲酰转移酶,使其抗肿瘤活性较强,有多项研究表明其联合其他化疗药物对复发性卵巢癌有一定的疗效^[12]。其中铂类药物是20世纪70年代初用于恶性肿瘤的治疗,具有广泛的抗肿瘤活性,其主要通过DNA交叉连接,以干扰肿瘤细胞DNA的复制^[13]。而培美曲塞与铂类药物的作用机制不同,二者联合应用不影响彼此的药动学,联合应用时可提高疗效,其疗效优于培美曲塞联合其他药物^[14]。因此本文分析了培美曲塞联合顺铂与卡铂对复发性卵巢癌的治疗。

本文结果表明,A、B两组有效率及中位进展生存期对比无统计学意义,表明培美曲塞联合顺铂与卡铂对复发性卵巢癌上皮癌的治疗效果相当,而A、B两组的III~IV血液学毒性、乏力、III~IV度消化道反应、对比无统计学意义,培美曲塞的不良反为

消化道毒性、血液毒性及乏力等,其中最多见的为中性粒细胞减少,而由研究发现,培美曲塞不良反应的发生率与患者的叶酸、维生素B水平有关,缺乏维生素、叶酸水平较低的患者容易发生严重的不良反应,因此本研究在治疗前均给患者补充了维生素B12及叶酸,以避免发生严重的不良反应^[15]。B组的III~IV度周围神经病变、III~IV级脱发、发热发生率明显低于A组,表明培美曲塞联合卡铂较培美曲塞联合顺铂安全,主要是由于卡铂对复发性卵巢上皮癌毒副作用主要表现为血小板减少、粒细胞减少、贫血、胃肠道反应(如恶心、呕吐、纳差、腹泻等),而脱发较少见,卡铂不良反应与培美曲塞类似,因此化疗前患者服用维生素B12及叶酸可降低其不良反应。而顺铂是第一类铂类化疗药物,对复发性卵巢上皮癌有效,但其有严重毒副作用,如神经毒性、肾毒性、骨髓抑制等,卡铂虽有毒副作用,但卡铂的可处理性优于顺铂,且其神经毒性较顺铂少^[16]。因此培美曲塞联合卡铂治疗复发性卵巢上皮癌较培美曲塞联合顺铂安全,患者的可接受性高。

综上所述,培美曲塞联合卡铂与顺铂对复发性卵巢上皮癌的效果相当,但培美曲塞联合卡铂的安全性较培美曲塞联合顺铂高。

参考文献

- [1] 张迎旭,贾秀改,田永,等. 卵巢上皮癌患者无进展生存期差异性研究[J]. 热带医学杂志, 2017, 17(7): 956-

- 958, 965.
- [2] 黄志有, 马必东, 黄兆明. 复发性卵巢上皮癌女性患者无瘤生存状况及其影响因素分析 [J]. 中国妇幼健康研究, 2017, 28(7): 788-789, 896.
- [3] 别俊, 何朗, 张玉红, 等. 热疗联合吉西他滨治疗铂类耐药型卵巢上皮癌的疗效观察 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(8): 975-977.
- [4] 裴颖. 肿瘤细胞减灭术联合化疗治疗卵巢上皮癌的效果 [J]. 中国医药导报, 2016, 13(2): 65-68.
- [5] 胡远强, 张永波, 王华, 等. 多西他赛联合卡铂与紫杉醇联合顺铂治疗晚期卵巢癌的疗效和安全性比较 [J]. 中国药房, 2016, 27(24): 3353-3355, 3356.
- [6] 纵艳艳, 刘江英. 新辅助化疗联合腹腔镜下中间型肿瘤细胞减灭术治疗III C期卵巢上皮性癌的临床研究 [J]. 中华全科医学, 2017, 15(6): 1091-1092.
- [7] 李雷, 向阳. 铂类药物超敏反应的研究进展 [J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(11): 877-880.
- [8] 付清茹, 齐红岩, 荣安娜. 晚期卵巢上皮癌新辅助化疗的研究进展 [J]. 医学综述, 2017, 23(5): 891-895.
- [9] 白枫, 赫丽杰, 李辉, 等. DC-CIK细胞免疫疗法在卵巢上皮癌治疗中的疗效分析 [J]. 广西医科大学学报, 2016, 33(5): 860-862.
- [10] 廖胜斌, 计峰, 陈昌贤, 等. 血清CA125预测卵巢上皮癌治疗后复发的Meta分析 [J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(2): 86-90.
- [11] 林紫瑜. 新辅助化疗后腹式中间型肿瘤细胞减灭术治疗卵巢上皮癌III C期的临床研究 [J]. 中国综合临床, 2017, 33(1): 57-59.
- [12] 楚晨龙, 周文龙, 赵晨晖, 等. 培美曲塞联合顺铂治疗晚期尿路上皮癌的疗效与安全性研究 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(15): 2864-2867.
- [13] 吴晓阜, 田晓云, 徐欣昌, 等. 培美曲塞联合顺铂治疗晚期复发性非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 淮海医药, 2016, 34(2): 137-139, 141.
- [14] 程鑫, 邝文明, 闫海山. 培美曲塞联合顺铂或卡铂治疗复发或转移性非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 药品评价, 2017, 14(14): 35-38.
- [15] 陈红, 周晓红, 陆国权, 等. 培美曲塞注射剂联合顺铂注射剂治疗复发性肺腺癌的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(12): 1079-1081.
- [16] 李雷, 吴鸣, 杨佳欣, 等. 卵巢上皮性癌和宫颈癌患者铂类药物超敏反应的临床分析 [J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(11): 825-831.