

不同类型 PTX 治疗复发性卵巢癌的临床效果分析

何海燕

(无锡市第三人民医院妇产科,江苏 无锡 214000)

摘要: **目的** 探讨白蛋白结合型紫杉醇(PTX)与 PTX 脂质体分别联合奈达铂化疗治疗复发性卵巢癌的临床效果及不良反应。 **方法** 回顾性分析本院妇科近年来化疗的 97 例晚期复发性卵巢癌患者临床资料。其中 51 例患者采用白蛋白结合 PTX 加奈达铂治疗(白蛋白组)、46 例患者采用 PTX 脂质体加奈达铂治疗(脂质体组),对比两组的临床效果、毒副反应及预后差异。 **结果** 白蛋白组患者的缓解率 52.94% 显著高于脂质体组 32.61% ($P < 0.05$);白蛋白组的总有效率 84.31% 高于脂质体组 73.91%,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$);两组的各种严重毒副反应发生率差异均无统计学意义;白蛋白组与脂质体组患者治疗后第 1 年、2 年生存率(78.43%、47.06% vs 67.39%、30.43%)间差异无统计学意义 ($P > 0.05$);但 3 年生存率白蛋白组显著高于脂质体组(29.41% vs 13.04%)。 **结论** 白蛋白结合 PTX 加用奈达铂治疗复发性卵巢癌患者的效果优于 PTX 脂质体加用奈达铂,且不会增加毒副反应。

关键词: 白蛋白结合型紫杉醇; 紫杉醇脂质体; 奈达铂; 复发性卵巢癌

中图分类号:R737.31 文献标识码:A

Analysis of Clinical Effect of Different Types of PTX for the Treatment of Recurrent Ovarian Cancer

HE Haiyan

(Department of Obstetrics and Gynecology of the third People's Hospital of Wuxi, Wuxi, Jiangsu 214000, China)

Abstract: **Objective** To study the clinical effects and side effects of albumin combined with paclitaxel (PTX) and PTX liposome combined with nedaplatin chemotherapy for the treatment of recurrent ovarian cancer. **Methods** 97 patients with advanced recurrent ovarian cancer treated by oncology chemotherapy were retrospectively analyzed, 51 patients were treated with albumin binding PTX + nedaplatin therapy (albumin group), 46 patients were treated with PTX liposome + Nida platinum therapy (liposome group), the clinical effect, toxicity and prognostic differences of the two groups were compared. **Results** Remission rate of albumin group (52.94%) was significantly higher than the liposome group (32.61%) ($P < 0.05$), and the efficiency is 73.91% and 84.31%, respectively ($P > 0.05$). Serious adverse reaction rates showed no significant difference in the two groups ($P > 0.05$); Survival rates of patients of 1 and 2-year (78.43%, 47.06% vs 67.39%, 30.43%) had no significant difference ($P > 0.05$) in the albumin group and liposome group. But, the 3-year survival of albumin group is higher than that of the liposome group (29.41% vs 13.04%) ($P < 0.05$). **Conclusion** Treatment of recurrent ovarian cancer patients with albumin together PTX and nedaplatin is better than that of PTX liposomes and Nedaplatin but without increasing toxicity.

Key words: albumin-bound paclitaxel; paclitaxel liposome points; nedaplatin; recurrent ovarian cancer

卵巢癌是妇科常见的恶性肿瘤,由于早期症状不明显,多数患者在确诊时已至晚期。目前临床多采用手术联合化疗治疗卵巢癌,可在一定程度上控制病情,但本病易复发,患者五年生存率低,预后往

往较差^[1]。寻找新的高效低毒的化疗药物对改善复发性卵巢癌患者的预后具有积极的意义。

紫杉醇(PTX)是临床常用的紫杉烷类抗肿瘤药物,在水中不溶解,需要借助无水乙醇、聚氧乙基蓖麻油作为助溶剂,可引起过敏反应。近年来随着纳米技术的发展,PTX 纳米制剂在制药工业中也得到

广泛的应用。白蛋白结合型 PTX 是 PTX 和人血白蛋白的无溶剂胶体悬浮制剂,无需借助有机溶剂即可分布于肿瘤组织。白蛋白结合型 PTX 可减少过敏反应,避免了有机溶剂产生的毒副作用,具有较高的有效性和耐受性^[2]。本文探讨了白蛋白结合型 PTX 与 PTX 脂质体分别联合奈达铂化疗治疗复发性卵巢癌的临床效果及不良反应。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 纳入标准 (1)入组前接受 CT 或 B 超检查,至少存在一个可测量病灶(>1 cm);(2)均为卵巢癌复发患者;(3)Karnofsky 功能状态评分 ≥ 70 分;(4)患者预计生存时间超过 3 个月;(4)研究方案获得本院医学伦理委员会的批准。

1.1.2 排除标准 (1)伴有严重肝肾功能障碍的患者;(2)已经有证据证实发生脑转移的患者;(3)近半年内接受过紫三醇类药物化疗治疗的患者。

1.2 研究对象 选取本院妇科近年来化疗治疗的 97 例晚期复发性卵巢癌患者进行回顾性分析,其中 51 例患者采用白蛋白结合 PTX+奈达铂治疗(白蛋白组)、46 例患者采用 PTX 脂质体+奈达铂治疗(脂质体组)。

白蛋白组 51 例患者,年龄 41~78 岁,平均年龄 54.8 ± 10.0 岁,初治时临床分期:Ⅰ期 10 例、Ⅱ期 14 例、Ⅲ期 22 例、Ⅳ期 5 例;其中 31 例患者完成 6~7 个疗程、20 例患者完成 4~5 个疗程。脂质体组 46 例患者,年龄 43~79 岁,平均年龄 56.1 ± 11.4 岁,初治时临床分期:Ⅰ期 7 例、Ⅱ期 14 例、Ⅲ期 22 例、Ⅳ期 3 例;其中 26 例患者完成 6~7 个疗程、20 例患者完成 4~5 个疗程。两组患者的基础资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。具有可比性。

1.3 治疗方法 所有患者在化疗前 30 min 静脉注射地塞米松、西咪替丁、异丙嗪等药物预防过敏反应,全程给予心电监护。

白蛋白组采用白蛋白结合 PTX+奈达铂治疗,第 1 天静脉滴注白蛋白结合型 PTX 260 mg/m^2 ,30 min 内滴完;第 2 天静脉滴注白蛋白结合型 PTX 脂质体 260 mg/m^2 ,奈达铂 $70 \sim 75 \text{ mg/m}^2$ 。21 天为一个疗程。

脂质体组采用 PTX 脂质体+奈达铂治疗,第 1 天静脉滴注 PTX 脂质体 $135 \sim 175 \text{ mg/m}^2$,3 h 内滴完;第 2 天静脉滴注 PTX 脂质体 $135 \sim 175 \text{ mg/m}^2$,奈达铂 $70 \sim 75 \text{ mg/m}^2$ 。21 天为一个疗程。

1.4 疗效标准 近期疗效评价标准:参照 RECIST 实体瘤疗效评价标准分为:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD);缓解率=CR+PR;总有效率=CR+PR+SD。

毒副作用:毒副作用参照 WHO 毒副作用 5 级分级标准:0 度:无毒副作用;Ⅰ度:轻度反应;Ⅱ度:中度毒副作用;Ⅲ度:毒副作用重度;Ⅳ度:有严重的并发症;Ⅲ度+Ⅳ度=严重不良反应。

1.6 统计学方法 数据分析在 SAS9.3 软件包中处理,正态分布的计量指标采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;百分率比较采用卡方检验;生存分析采用 Kaplan-Meier 法,中位生存时间比较采用 Log-rank 秩和检验; $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者化疗的近期疗效比较 白蛋白组患者的缓解率 52.94%显著高于脂质体组的 32.61%($P<0.05$);白蛋白组的总有效率 84.31%高于脂质体组的 73.91%,但差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

表 1 两组患者化疗的近期疗效比较(例,%)

组别	n	CR	PR	SD	PD	缓解率	总有效率
白蛋白组	51	1(1.96)	26(50.98)	16(11.76)	8(15.69)	27(52.94)	43(84.31)
脂质体组	46	0(0.00)	15(32.61)	19(19.57)	12(20.09)	15(32.61)	34(73.91)
χ^2 值						4.073	1.598
P 值						0.044	0.206

2.2 两组患者的毒副作用发生率比较 白蛋白组患者与脂质体组的各种严重毒副作用发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$,表 2)。

2.3 两组患者的远期疗效比较 白蛋白组患者第 1 年、2 年生存率分别为 78.43%、47.06%与脂质体组的 67.39%、30.43%比较,差异无统计学意义($P>$

0.05);白蛋白组的3年生存率29.41%显著高于脂质体组13.04%且差异具有统计学意义($P<0.05$,表3)。

表2 两组患者的毒副反应发生例数比较(例)

毒副反应	白蛋白组 ($n=51$)	脂质体组 ($n=46$)	χ^2 值	P 值
骨髓抑制	15	19	1.503	0.220
血红蛋白减少	11	15	1.502	0.220
胆红素升高	2	4	0.950	0.330
转氨酶升高	1	2	0.460	0.498
消化道症状	12	15	0.993	0.319
腹泻	3	3	0.017	0.896
便秘	4	2	0.509	0.475
周围神经异常	2	1	0.246	0.620

表3 两组患者的远期疗效比较(例,%)

组别	n	1 年	2 年	3 年
白蛋白组	51	40(78.43)	24(47.06)	15(29.41)
脂质体组	46	31(67.39)	14(30.43)	6(13.04)
χ^2 值		1.520	2.805	3.983
P 值		0.220	0.094	0.043

白蛋白组的3年中位生存时间21.0个月显著的长于脂质体组的17.4个月且差异具有统计学意义($\log\text{-rank } \chi^2=5.367, P<0.05$);(图1)。

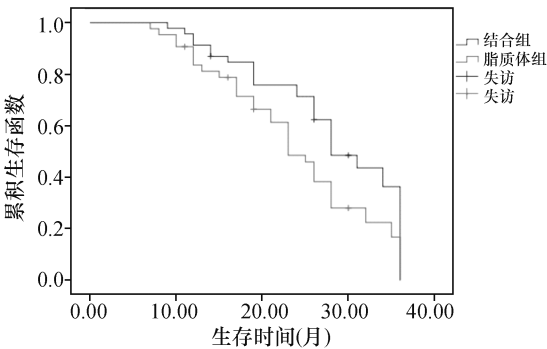


图1 两组患者的生存函数图

3 讨 论

卵巢癌是死亡率较高的妇科恶性肿瘤。对于Ⅲ~Ⅳ期的卵巢癌患者,即使在广泛肿瘤细胞减灭术的基础上联合化疗,也不能明显延长患者的生存时间^[3]。卵巢癌的易复发特性与肿瘤组织的病理分型、临床分期、对化疗药物的敏感性以及肿瘤细胞减灭术后残留情况等均具有一定的关系^[4]。有研究发现,复发性卵巢癌的病理分型以浆液性乳头状

囊腺癌为主,易对铂类化疗药物产生耐药性^[5]。行肿瘤细胞减灭术时应尽可能多的切除肿瘤灶,避免因残留增加复发风险^[6]。

目前临床对于复发性卵巢癌在治疗方法、处理策略等方面尚无统一病灶,总的治疗原则是姑息而非治愈,应注重尽量减轻患者的痛苦^[7]。铂类药物是临床治疗卵巢癌的常用药物,奈达铂是新一代铂类抗肿瘤药物,与顺铂的结构相似,抗肿瘤机制相同,通过阻碍肿瘤细胞的DNA复制而发挥抗肿瘤效应^[8]。同时奈达铂的水溶性好,肾和消化道毒性低,与顺铂无交叉耐药性,是治疗复发性卵巢癌的良好选择^[9]。

PTX是临床常用的抗肿瘤药物,可促进微管聚合,稳定微管结构,诱导肿瘤细胞凋亡^[10]。已有的临床研究发现其在乳腺癌、非小细胞肺癌、卵巢癌等恶性肿瘤的治疗中具有较好的疗效^[11]。PTX的水溶性较差,需要借助有机溶剂助溶,而有机溶剂对人体会产生超敏反应,引起或加重过敏反应、骨髓抑制、周围神经毒性等化疗毒副作用。PTX脂质体的最大耐受剂量是传统PTX的数倍,但在治疗复发性卵巢癌方面的效果仍较低^[12]。在静脉注射PTX脂质体前应给予抗过敏预处理,药液输注时间不宜少于3h^[13]。

白蛋白结合型PTX是将PTX与白蛋白结合,制成分子直径约130nm的纳米级制剂,其中的白蛋白成分可与血管内皮细胞膜表面的特异性白蛋白受体结合,将其运载的PTX通过胞吞作用向肿瘤细胞内转运,使药物高浓度聚集于肿瘤组织,进而发挥高效的抗肿瘤作用^[11]。白蛋白结合型PTX的药代动力学呈线性关系。白蛋白结合型PTX无需使用聚氧乙基代蓖麻油等特殊的有机溶剂,可降低与有机溶剂相关的过敏反应风险,给药前一般无需进行抗过敏预防用药,或仅需在首次给药前进行抗过敏预防用药。此外白蛋白结合型PTX的静脉输注时间更短,仅需30min即可输注完毕,大大减轻了患者的痛苦^[14]。

本研究中白蛋白组患者的缓解率52.94%显著高于脂质体组的32.61%,这一结果提示,采用白蛋白结合PTX+奈达铂治疗复发性卵巢癌患者的效果优于PTX脂质体+奈达铂,白蛋白组的总有效率84.31%,虽然在数值上高于脂质体组的73.91%,但差异无统计学意义。引起这一结果的原因可能是本研究的样本量过少,尚有待于进一步的大样本研究证实。

对两组患者化疗期间毒副反应进行研究发现,

白蛋白组患者与脂质体组的各种严重毒副反应发生率间差异均无统计学意义。这一结果提示,采用白蛋白结合 PTX+奈达铂治疗复发性卵巢癌患者并不会增加毒副反应。

对两组患者进行远期随访发现,白蛋白组患者第1年、2年生存率与脂质体组间差异无统计学意义;白蛋白组的3年生存显著高于脂质体组。白蛋白组的3年中位生存时间显著长于脂质体组。

本研究结果表明:白蛋白结合 PTX 加用奈达铂治疗复发性卵巢癌患者的效果优于 PTX 脂质体加用奈达铂,且不会增加毒副反应。

参考文献:

- [1] 龚巍巍,罗胜兰,胡如英,等.2005—2010年浙江省女性乳腺癌、宫颈癌与卵巢癌生存率分析[J].中华预防医学杂志,2014,48(5):366-369.
- [2] 刘云军,何志江,黄毅超,等.单周紫杉醇化疗方案在晚期卵巢癌的临床应用[J].中华全科医学,2013,11(8):1231-1232.
- [3] 高玉涛,吴令英,张伟,等.三磷酸腺苷-肿瘤体外药敏试验指导复发性卵巢上皮性癌化疗的前瞻性研究[J].中华妇产科杂志,2013,48(5):358-363.
- [4] 马志华,吕东昊.子宫内异位症相关卵巢癌的临床诊治进展[J].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2013,9(6):828-832.
- [5] 崔欢.腹腔热灌注化疗治疗卵巢癌研究进展[J].中华实用诊断与治疗杂志,2013,27(8):729-730.
- [6] 饶明月,吴敬波,林盛,等.深部热疗联合化疗治疗晚期卵巢癌近期疗效临床观察[J].中华临床医师杂志(电子版),2014,11(11):1997-2001.
- [7] 苏薇,张晟,李春艳,等.紫杉醇脂质体和多西紫杉醇在乳腺癌新辅助化疗中的应用效果及安全性[J].中华肿瘤杂志,2015,5(5):379-382.
- [8] 杨丽萍,侯俊德,段爱红,等.肿瘤干细胞标志物 CD133 和 CD117 在卵巢癌中的表达及意义[J].现代仪器与医疗,2014,20(5):8-10.
- [9] 崔颖,周丹,马琳琳等.多西他赛联合奈达铂治疗老年妇女复发性上皮性卵巢癌的临床研究[J].中华老年医学杂志,2013,32(8):836-839.
- [10] 罗居东,卢绪菁,周希法等.白蛋白结合型紫杉醇治疗复治晚期非小细胞肺癌的临床观察[J].中华肿瘤防治杂志,2014,21(23):1911-1913.
- [11] Schreiber L, Raanan C, Amsterdam A, et al. CD24 and Nanog identify stem cells signature of ovarian epithelium and cysts that may develop to ovarian cancer[J]. Acta Histochemica: Zeitschrift fur Histologische Topochemie, 2014, 116(2):399-406.
- [12] 刘培延,孙蔚莉,刘德林,等.白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期乳腺癌的疗效和安全性[J].中华临床医师杂志(电子版),2013,3(3):1077-1080.
- [13] 杨丽萍,侯俊德,段爱红,等.肿瘤干细胞标志物 CD133 和 CD117 在卵巢癌中的表达及意义[J].现代仪器与医疗,2014,5(5):8-10.
- [14] 魏志方,毕丽丽,鲍春媛,等.转铁蛋白修饰共载紫杉醇和人参皂苷 Rg3 脂质体制备及其靶向性研究[J].中华肿瘤防治杂志,2014,21(16):1227-1231.

(本文编辑:秦旭平)

(上接第246页)

- [13] Boon WC, Chow JD, Simpson ER. The multiple roles of estrogens and the enzyme aromatase. [J] Prog Brain Res. 2010;181:209 - 232.
- [14] Slattery ML, Curtin K, Poole EM, et al. Genetic variation in C-reactive protein in relation to colon and rectal cancer risk and survival. Int J Cancer, 2011, 128: 2726-34.
- [15] Sekar MD, Martin G, Ramachandran S, et al. Contribution of Clinical Correlates and 13 C-reactive protein gene polymorphisms to interindividual variability in serum C-reactive protein level. Circulation, 2006, 113: 1415-23.
- [16] Dossus L, Rinaldi S, Becker S, et al. Obesity, inflammatory markers, and endometrial cancer risk: a prospective case-control study. Endocr Relat Cancer, 2010, 17: 1007-1019.
- [17] Xue F, Michels KB. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence [J]. Am J Clin Nutr, 2007, 86 (Suppl 3): S823-S835.
- [18] Pisani P, Hyer-insulinaemia and cancer, meta-analyses of epidemiological studies. [J] Arch Physiol Biochem. 2008, 114 (1): 63-70.
- [19] Shrive AK, Cheetham GM, Holden D, et al. Three dimensional structure of human C-reactive protein. Nat Struct Biol, 1996, 3: 346-354.
- [20] Howard D, Julie E. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. BMJ, 2003, 290: 2945-2949.

(本文编辑:秦旭平)