

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.12.015
文章编号: 1005-8982 (2021) 12-0079-04

临床研究·论著

2种化疗方案治疗晚期上皮性卵巢癌的临床研究

张金莲¹, 覃世运¹, 陈美娟¹, 彭芝莲¹, 黄秋雅¹, 王传静¹, 张春花²

(1. 海南省第三人民医院 肿瘤科, 海南 三亚 572000; 2. 中南大学湘雅医院 肿瘤科, 湖南 长沙 410008)

摘要: **目的** 探讨不同化学药物治疗(以下简称化疗)方案治疗晚期上皮性卵巢癌的疗效。**方法** 选取2017年7月—2019年6月在海南省第三人民医院就诊的晚期上皮性卵巢癌患者93例,所有患者都是初治且行肿瘤细胞减灭术。术后常规化疗,一组为紫杉醇+卡铂(TC组),另一组为紫杉醇+顺铂(TP组)。比较不同化疗方案对患者的临床疗效及其主要毒副反应。**结果** TC组有效率为68.9%(31/45),TP组为70.8%(34/48),差异无统计学意义($P > 0.05$)。TC组骨髓抑制率(48.9%)高于TP组(35.4%)($P < 0.05$);两组>60岁患者的骨髓抑制率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。TP组消化道反应发生率(37.5%)高于TC组(24.4%)($P < 0.05$)。**结论** TC和TP方案对晚期上皮性卵巢癌均疗效确切,TP组骨髓抑制发生率低于TC组,TP组虽然总体消化道反应发生率高于TC组,但主要是I级和II级消化道反应,患者尚可耐受。

关键词: 上皮性卵巢癌;晚期;紫杉醇;顺铂;卡铂;化疗后骨髓抑制;消化道反应

中图分类号: R737.31

文献标识码: A

Comparison of efficacy of different chemotherapy regimens in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer

Jin-lian Zhang¹, Shi-yun Qin¹, Mei-juan Chen¹, Zhi-lian Peng¹, Qiu-ya Huang¹,
Chuan-jing Wang¹, Chun-hua Zhang²

(1. Hainan Third People's Hospital, Sanya, Hainan 572000, China; 2. Department of Oncology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha, Hunan 410008, China)

Abstract: **Objective** To investigate the therapeutic effect of different chemotherapy regimens in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer. **Methods** Ninety-three patients with advanced epithelial ovarian cancer in Hainan Third People's Hospital from July 2017 to June 2019 were selected and all of them were treated with cytoreductive surgery followed by conventional chemotherapy. According to the different chemotherapy regimens, the patients were divided into TC group (paclitaxel and carboplatin) and TP group (paclitaxel and cisplatin). Clinical efficacy and adverse reactions were assessed after treatment. **Results** The effective rate was 68.9% (31/45) and 70.8% (34/48) in TC group and TP group, respectively, with no significant difference between the groups ($P > 0.05$). The rate of bone marrow suppression in TC group (48.9%) was higher than that in TP group (35.4%) ($P < 0.05$). However, there was no significant difference in the rate of bone marrow suppression in patients older than 60 years between the two groups ($P > 0.05$). Besides, the incidence of gastrointestinal reactions in TP group (37.5%) was higher than that in TC group (24.4%) ($P < 0.05$). **Conclusions** TC and TP regimens have definite curative effects on advanced epithelial ovarian cancer. TP regimen leads to lower rate of bone marrow suppression in comparison to TC regimen. Although TP regimen induces a higher incidence of gastrointestinal reactions, they are mainly grade I and II reactions which are relatively well-tolerated.

收稿日期: 2020-12-19

[通信作者] 张春花, E-mail: 573700834@qq.com; Tel: 13973175849

Keywords: advanced epithelial ovarian cancer; paclitaxel; cisplatin; carboplatin; bone marrow suppression after chemotherapy; gastrointestinal reactions

卵巢癌严重影响着女性健康,是妇科肿瘤中病死率最高的恶性肿瘤,约90%卵巢癌病理类型为卵巢上皮细胞肿瘤。该病主要发生在绝经后女性(55~64岁)^[1-2]。卵巢癌发病隐匿,肿瘤标志特异性不高,2/3卵巢癌患者发现时已是Ⅲ或Ⅳ期,早期诊断和治疗是影响预后的最重要因素^[3-4]。Ⅰ期卵巢上皮细胞恶性肿瘤患者5年生存率为92%,而进展期患者5年生存率只有17%~28%^[5-6]。目前对晚期患者采取肿瘤细胞减灭术,但术后复发率高,预后差。在细胞减灭术的基础上联合化学药物治疗(以下简称化疗)可以提高晚期卵巢癌生存率,改善预后^[7-8]。早在1996年就有研究证明紫杉醇可以改善晚期卵巢癌患者无进展生存期和总生存期^[9],从此确立了紫杉醇在卵巢癌治疗中的地位。本文就紫杉醇联合不同铂类药物治疗晚期卵巢癌的效果进行评价,同时评价治疗后药物的不良反应。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年7月—2019年6月在海南省第三人民医院确诊为晚期上皮性卵巢癌并行肿瘤细胞减灭术的患者93例。术后均经病理证实均为卵巢上皮恶性肿瘤(术后残余病灶 ≥ 1 cm),包括浆液性腺癌61例,黏液性腺癌28例,子宫内膜癌4例。年龄32~74岁,平均(54.08 \pm 2.34)岁。国际妇产科联盟分期分期:Ⅲ期64例,Ⅳ期29例;根据不同铂类药物治疗分为两组,一组为TC组(紫杉醇+卡铂)45例,另一组为TP组(紫杉醇+顺铂)48例。TC组年龄33~74岁,平均(54.13 \pm 6.16)岁;>60岁患者17例;TP组年龄36~75岁,平均(56.92 \pm 5.53)岁;>60岁患者19例。患者均知情同意并通过医院伦理要求。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	n	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	病理类型/例			肿瘤分期/例	
			浆液性腺癌	黏液性腺癌	子宫内膜癌	Ⅲ期	Ⅳ期
TC组	45	54.13 \pm 6.16	28	15	2	30	15
TP组	48	56.92 \pm 5.53	33	13	2	34	14

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①初治确诊卵巢癌患者,经病理组织学确诊为原发卵巢上皮恶性肿瘤;②血常规、肝肾功能、心肌酶、大便常规、尿常规及心电图基本正常。

1.2.2 排除标准 ①术前辅助放疗的患者;②一般状况差,不能耐受化疗,术后卡氏行为状态评分 <70 分;③既往明确诊断消化性溃疡;④对本研究药物过敏或耐受;⑤存在严重的心、肺、肾功能障碍或凝血功能障碍者;⑥其他肿瘤病史;⑦术后随访时间不足或资料不全者。

1.3 方法

所有患者无论使用哪种化疗方案,化疗前1天均进行水化处理,静脉补液2 000~3 000 ml/d。所有患者紫杉醇用药前进行常规预处理,包括口服地塞米松片、肌内注射苯海拉明。治疗过程中给予相同的止吐方案。两组患者第1天均给予紫杉醇(海口奇力制药股份有限公司,国药准字H20063169,5 ml:30 mg)175 mg/m²,第2天根据不同组别分别静脉滴注卡铂(济南齐鲁制药有限公司,国药准字H20020180,10 ml:100 mg)AUC5和顺铂(云南个旧生物药业有限公司,国药准字:H53021740,2 ml:10 mg)75 mg/m²。上述2种化疗方案均以21 d为1个疗程,治疗期间观察患者的不良反应,治疗4个疗程后进行疗效评价。

1.4 评价标准

近期疗效评价标准:完全缓解(CR)为肿瘤灶完全消失,持续4周;部分缓解(PR)为病灶缩小 $>30\%$,持续4周;稳定(SD)为非CR/PR/PD;进展(PD)为病灶增大 $>20\% \sim 30\%$,或/和病灶增加^[10]。总有效=CR+PR。不良反应主要包括:骨髓抑制、消化道反应。依据世界卫生组织抗癌药物不良反应分级标准(CTCAE V4.0)进行评价,程度分为0~Ⅳ级^[11]。

1.5 统计学方法

数据分析采用SPSS 21.0统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验;计数资料以例(%)表示,用 χ^2 检验或Fisher确切概率法;等级资料以频数表示,用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效

两组总有效率比较,经 χ^2 检验,差异无统计学意义($\chi^2=0.417, P=0.838$)。见表2。

表2 两组临床疗效比较

组别	n	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	总有效率/%
TC组	45	11	20	8	6	68.9
TP组	48	12	22	9	8	70.8

2.2 两组毒副反应比较

TC组与TP组骨髓抑制率分别为48.9%(22/45)和35.4%(17/48),经 χ^2 检验,差异有统计学意义($u=14.498, P=0.000$),TC组高于TP组(见表3)。TC组与TP组年龄>60岁患者的骨髓抑制率分别为72.7%(16/22)和76.5%(13/17),经Fisher确切概率法,差异无统计学意义($P=0.917$)(见表4)。TC组与TP组消化道反应发生率分别为24.4%(11/45)和37.5%(18/48),差异有统计学意义($u=18.764, P=0.000$),TP组高于TC组(见表5)。

表3 两组患者化疗后骨髓抑制情况比较 例

组别	n	0级	I级	II级	III级	IV级
TC组	45	23	11	7	4	0
TP组	48	31	10	5	2	0

表4 两组不同年龄患者骨髓抑制率比较 例

组别	n	年龄	I级、II级	III级、IV级
TC组	22	≤60岁	6	0
		>60岁	12	4
TP组	17	≤60岁	4	0
		>60岁	11	2

表5 两组患者化疗后消化道反应情况 例

组别	n	0级	I级	II级	III级	IV级
TC组	45	34	7	3	1	0
TP组	48	30	13	3	2	0

3 讨论

卵巢恶性肿瘤是女性生殖器官常见的恶性肿瘤之一,其发病率仅次于宫颈癌和子宫内膜癌,病死率是妇科恶性肿瘤之首,并且发病率逐年增

加^[12-13]。基于卵巢的解剖位置,早期卵巢癌鲜有特异性症状,基于症状学诊断的卵巢癌通常是晚期肿瘤,患者预后较差,治疗后易复发^[14-15]。手术联合术后化疗是治疗晚期上皮性卵巢癌的常用方式,其中化疗标准方案为紫杉醇联合铂类药物^[16-17]。

紫杉醇是从红豆杉中提取的抗肿瘤药物,不影响细胞DNA、RNA合成,其抗肿瘤作用机制为抑制细胞有丝分裂,阻止微管蛋白在有丝分裂过程中形成纺锤体、纺锤丝,从而杀伤肿瘤细胞^[18-19]。铂类药物是细胞毒性药物,具有通过抑制细胞DNA复制,损伤细胞膜结构完整性,同时与多种抗癌药物有协同且无交叉耐药的特点,目前仍为多种实体瘤的一线用药^[20]。不同铂类药物对患者的作用效果有一定差异。顺铂是第一代铂类抗肿瘤药物,对组织的穿透力比卡铂强,疗效较好,抗癌谱广,但对抗肿瘤部位没有明显选择性,且副作用比较明显^[21];卡铂是第二代铂类抗肿瘤药物,水溶性相对较好,且其引起的神经毒性、肾毒性、胃肠道反应等不良反应较少,但可能受治疗前肾功能影响而减低患者血小板^[22]。

本研究中,TP组与TC组总有效率比较无差异,可见TC和TP方案对晚期上皮性卵巢癌均疗效确切。卡铂和顺铂作用机制相似,两者均有较强的广谱抗癌作用,可通过抑制癌细胞DNA复制,对细胞膜结构进行破坏作用,达到阻断肿瘤增殖的效果。而紫杉醇和铂类的抗癌机制不同,联合使用具有协同作用,且不良反应作用基本不会叠加^[23]。故2种术后化疗方案用于晚期上皮性卵巢癌均有明显疗效。

由于化疗药物的选择性较差,在杀伤肿瘤细胞时容易对正常细胞造成一定损伤,引起患者出现各种不良反应,其中常见的不良反应包括骨髓抑制、消化道反应等^[24]。对化疗药物的不良反应进行评价是肿瘤治疗疗效综合判定的条件之一。本研究结果表明,TC组骨髓抑制率明显高于TP组,对骨髓抑制患者进一步分析发现,两组>60岁患者的骨髓抑制率比较无明显差异,表明顺铂用于晚期上皮性卵巢癌患者对骨髓抑制方面影响更小。有文献报道,骨髓抑制与骨髓储备能力有关^[25],骨髓基础储备能力差的患者更易出现化疗后骨髓抑制。但卡铂用于晚期上皮性卵巢癌引起骨髓抑制的具体作用机制尚不清楚,可能与治疗前患者肾小球滤过

率低下影响卡铂所致血小板减少等有关。此外，本研究中TP组消化道反应发生率高于TC组，但主要是I级和II级消化道反应，患者基本可以耐受，大部分停药后可自行恢复，不影响下一周期化疗。对于肿瘤负荷较重的III期和IV期上皮性卵巢癌患者，在初次减瘤术满意程度相同的情况下，TP化疗方案对患者毒副作用较小。

本研究尚存在不足之处：纳入标本量较少，且为单一中心来源数据，所得结论有待扩大样本量、收集多中心数据进一步证实。

TP和TC方案均可用于卵巢癌患者术后化疗方案，总有效率无明显差异；但在毒副反应方面，TC组骨髓抑制率更高，TP组虽然总体消化道反应发生率高于TC组，但主要是I级和II级消化道反应，患者尚可耐受。

参考文献：

- [1] MENG Q, DUAN P J, LI L, et al. Expression of placenta growth factor is associated with unfavorable prognosis of advanced-stage serous ovarian cancer[J]. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 2018, 244: 291-296.
- [2] 李霞, 王建东, 王金花, 等. 卵巢癌肿瘤微环境研究进展[J]. *癌症进展*, 2019, 17(24): 2893-2895.
- [3] 刘瑾杨, 张克强. 晚期卵巢癌新辅助化疗的研究进展[J]. *实用肿瘤杂志*, 2018, 33(2): 88-92.
- [4] 郭芳芳, 冯文娟, 李冬青, 等. 机器人与腹腔镜手术治疗早期卵巢癌的临床比较[J]. *中国癌症杂志*, 2018, 28(2): 151-155.
- [5] 段文丽, 张燕, 张琼, 等. CIK联合TP方案治疗复发性卵巢癌的临床疗效观察[J]. *重庆医学*, 2019, 48(8): 69-72.
- [6] DAVID A B, ASHLEY S F, RIEHAM O, et al. Pathologic chemotherapy response score in epithelial ovarian cancer: surgical, genetic, and survival considerations[J]. *Surgical Oncology*, 2020, 34: 40-45.
- [7] 姬忠贺, 李鑫宝, 刘刚, 等. 肿瘤细胞减灭术加腹腔热灌注化疗治疗110例胃癌腹膜癌临床分析[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(38): 3079-3083.
- [8] 张珏, 李鑫宝, 姬忠贺, 等. 肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗治疗晚期卵巢癌效果观察[J]. *肿瘤研究与临床*, 2020, 32(8): 574-578.
- [9] MCGUIRE W P, HOSKINS W J, BRADY M F, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer[J]. *The New England Journal of Medicine*, 1996, 334: 1-6.
- [10] KYOKO N, SHINICHI T, AYUMU M, et al. Learning curve of high-complexity surgery for advanced ovarian cancer[J]. *Gynecologic Oncology*, 2020, 156(1): 54-61.
- [11] GAO W J, LIU Y Y, YUAN C R. International evaluation system for adverse events of chemotherapeutic drugs in cancer treatment: CTCAE v4.0[J]. *Tumor*, 2012, 32(2): 142-144.
- [12] STEWART C, RALVEA C, LOCKWOOD S. Ovarian cancer: an integrated review[J]. *Semin Oncol Nurs*, 2019, 35(2): 151-156.
- [13] 牛星燕, 张冬萍, 李飞霞. 卵巢恶性肿瘤化疗研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2020, 47(2): 125-128.
- [14] SON J H, CHANG K, KONG T W, et al. A study of clinicopathologic factors as indicators for early prediction of suboptimal debulking surgery after neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer[J]. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 2018, 44(7): 1294-1301.
- [15] 余茜, 赵建武, 曾宪春. MSCT检查在卵巢恶性肿瘤中的诊疗进展[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(1): 59-62.
- [16] DOUBENI C A, DOUBENI A R, MYERS A E. Diagnosis and management of ovarian cancer[J]. *American Family Physician*, 2016, 93: 937-944.
- [17] 田红, 于鹏, 吴小茗, 等. 卵巢癌的治疗药物研究进展[J]. *现代药物与临床*, 2015, 30(1): 103-107.
- [18] PAPANITRIOU C A, KOUROUSSIS C, MOULOPOULOS L A, et al. Ifosfamide, paclitaxel and cisplatin first-line chemotherapy in advanced, sub-optimally debulked epithelial ovarian cancer[J]. *Cancer*, 2015, 92(7): 1856-1863.
- [19] 程丹, 许幼发, 傅志勤, 等. 靶向肿瘤微环境的紫杉醇前药研究进展[J]. *药理学杂志*, 2018, 36(1): 1-8.
- [20] 刘慧萍, 杜晗, 胡方方, 等. RAD51D蛋白在卵巢癌组织中的表达及其与铂类药物化疗耐药的关系[J]. *现代妇产科进展*, 2018, 27(9): 64-66.
- [21] 丁艳, 张静, 陶然, 等. 顺铂治疗导致卵巢早衰的研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2018, 38(6): 845-848.
- [22] 韩冰, 赵倩, 海盼盼, 等. 卡铂腹腔化疗在晚期卵巢癌患者中的应用研究[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2020, 21(3): 53-55.
- [23] 张志安, 易红艳. 紫杉醇联合铂类新辅助化疗局部晚期宫颈癌效果及对Smac、Survivin、MMP-2表达的影响[J]. *河北医学*, 2018, 24(3): 385-389.
- [24] 凌霄. 抗肿瘤药紫杉醇的不良反应分析及临床合理用药探讨[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2020, 8(2): 60-61.
- [25] 王金凤, 冀静, 李琛, 等. PEG-rhG-CSF预防上皮性卵巢癌TP方案化疗后骨髓抑制的临床疗效及安全性[J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(9): 1525-1529.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式：张金莲, 覃世运, 陈美娟, 等. 2种化疗方案治疗晚期上皮性卵巢癌的临床研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(12): 79-82.

Cite this article as: ZHANG J L, QIN S Y, CHEN M J, et al. Comparison of efficacy of different chemotherapy regimens in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(12): 79-82.