多西他赛联合奈达铂治疗复发性卵巢癌 38 例疗效观察

Efficacy of Docetaxel Combined with Nedaplatin in the Treatment for 38 Cases with Recurrent Ovarian Cancer // JIANG Xi-ping, XU Yun, GUO Cai-xia

江希萍, 徐云, 郭彩霞
(苏州大学附属第三医院, 常州市第一人民医院, 江苏 常州 213003)

摘要: [目的] 观察多西他赛联合奈达铂治疗复发性卵巢癌的临床疗效及不良反应。 [方法] 对 38 例复发性卵巢癌患者采用多西他赛联合奈达铂方案治疗。 [结果] CR 8 例 (21.1%), PR 17 例 (44.7%), SD 8 例 (21.1%), PD 5 例 (13.2%), 总有效率为 65.8%。其中 1 年生存率 52.6%, 2 年生存率 31.6%, 中位生存时间 9.4 个月。含铂化疗结束至疾病复发的间隔期越长, 其化疗效果越好 ($P < 0.05$)。黏液性癌疗效较好, 与浆液性癌相比差异显著 ($P < 0.05$)。不良反应主要为血液系统毒性, 其次为消化道反应和周围神经感觉异常, 但均未影响继续治疗。 [结论] 多西他赛联合奈达铂治疗复发性卵巢癌疗效较好, 且不良反应轻, 耐受性好。

关键词: 卵巢肿瘤; 多西他赛; 奈达铂; 药物治疗

中图分类号: R737.11 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)11-0858-03

卵巢上皮癌是常见的妇科恶性肿瘤之一, 发病率逐年上升, 死亡率居妇科恶性肿瘤之首位^[1]。即使经减瘤手术及正规化疗后初治有效, 仍有 70%~80% 患者复发。卵巢癌一旦复发, 预后极差, 目前对晚期复发性卵巢癌无标准的治疗方案, 主要治疗方法为二次减瘤手术和化疗, 因此寻找安全、有效的化疗方案一直是研究的重点。我院妇科 2006~2010 年采用多西他赛联合奈达铂治疗晚期复发性卵巢癌 38 例, 取得较好的临床疗效, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2006 年 12 月至 2010 年 5 月苏州大学附属第三医院/常州市第一人民医院妇科收治的卵巢癌复发患者 38 例, 年龄 32~71 岁, 中位年龄 49 岁。均经病理学证实为上皮性卵巢癌, 其中浆液性腺癌 16 例, 黏液性腺癌 12 例, 子宫内膜样腺癌 7 例, 透明细胞癌 3 例。临床分期: II a~II c 期 17 例, III a~III b 期 19 例, IV 期 2 例。均接受满意的肿瘤减灭术, 术后予以铂类为主方案化疗 3~6 个疗程。均为末次化疗结束后 6 个月以上, 出现复发病状。均属于铂类治疗敏感型。据中华医学会规定复发的依据为: CA125 升高; 出现胸腹水; 体检或影像学发现肿块; 发生不明原因肠梗阻。以上各项中存在 2 项, 即可诊断为肿瘤复发^[2]。

均接受满意的肿瘤减灭术, 术后予以铂类为主方案化疗 3~6 个疗程。均为末次化疗结束后 6 个月以上, 出现复发病状。均属于铂类治疗敏感型。据中华医学会规定复发的依据为: CA125 升高; 出现胸腹水; 体检或影像学发现肿块; 发生不明原因肠梗阻。以上各项中存在 2 项, 即可诊断为肿瘤复发^[2]。

1.2 入选标准

①经影像学检查至少有一个可测量病灶; ②Karnofsky 评分 ≥ 60 分; ③预期生存期 > 3 个月; ④无其他恶性肿瘤病史; ⑤血常规、肝、肾功能、血糖、心电图、胸部 X 线片均正常; ⑥血 CA125 升高 80~956 U/L; ⑦无骨髓功能障碍; ⑧无铂类等严重药物过敏史; ⑨患者或家属签署书面知情同意书。

1.3 治疗方法

第 1d 给予多西他赛 80mg/m² 静滴; 第 2d 给予奈达铂 100mg/m² 静滴, 3 周为 1 个周期。在使用多西他赛滴注前 1d 常规使用地塞米松, 治疗前 30min 给予苯海拉明、西米替丁, 以减轻体液潴留及预防过敏反应。化疗前后给予盐酸托烷司琼防止胃肠道反

应,并加强支持对症治疗,减轻化疗反应。每周化疗前检测血常规、肝肾功能、血糖、心电图;化疗后每周检测血常规,监测有无骨髓抑制。每例患者均记录化疗反应及不良反应,化疗3个周期后评价疗效。

1.4 疗效评价及不良反应

按含铂化疗结束至疾病复发的间隔(PFI)分为两组,其中6个月<PFI≤12个月的病例17例,PFI>12个月的病例21例。观察两组的化疗近期有效率。

近期疗效评定按照WHO制定的客观疗效评价标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD),CR+PR为有效。

观察1、2年生存率及中位生存时间。并比较不同病理类型卵巢癌患者的疗效。

不良反应按WHO标准进行分级,分为0~IV级。

1.5 随访及统计学分析

38例患者均完成3个以上周期治疗,随访时间为8~36个月。

采用SPSS 13.0统计软件进行相关数据统计分析。生存分析采用Kaplan-Meier方法统计。显著性检验用 χ^2 和Log-Rank检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

全组患者均完成3个以上周期治疗,没有因不良反应终止治疗者。3个周期后检查CT、血CA125、血常规、肝肾功能、血糖等指标,进行疗效评价。其中CR 8例(21.1%),PR 17例(44.7%),SD 8例(22.2%),PD 5例(13.2%)。总有效(CR+PR)率为65.8%。

含铂化疗结束至疾病复发的间隔期越长,其化疗效果越好,有显著性差异($\chi^2=7.56, P<0.05$)。见表1。

2.2 远期疗效

38例患者1年生存率为

52.6%,2年生存率为31.6%,中位生存时间为9.4个月。截止目前尚存活12例。

2.3 不同病理类型的卵巢癌的疗效

黏液性腺癌组和浆液性腺癌组中位生存期分别为16.3个月和13.5个月,Kaplan-Meier生存分析显示黏液性腺癌组生存期显著优于浆液性腺癌组($P=0.013$)。1年生存率黏液性腺癌组与浆液性腺癌组比较, $P=0.024$,2年生存率比较 $P=0.003$,差异均有显著性。见表2。

2.4 不良反应

主要为骨髓抑制的血液系统毒性,其次为消化道反应和周围神经感觉异常。骨髓抑制主要是白细胞减少、血小板下降及轻度贫血,发生率分别为84.21%、81.58%和21.05%。17例(44.74%)出现III~IV度白细胞下降,经用G-CSF治疗后,2周内恢复正常;11例(28.95%)出现I~II度恶心、呕吐,对症处理后缓解;10例(26.32%)I~II度肝功能损伤,经保肝治疗及停药后缓解;神经系统毒性主要为II级末梢感觉神经异常,发生率23.68%。未见其他系统毒性发生。见表3。

表1 两组不同PFI患者的有效率比较

组别	例数	CR	PR	SD	PD	有效率(%)	χ^2	P
6个月<PFI≤12个月	17	3	5	3	3	47.06	7.56	<0.05
PFI>12个月	21	5	12	5	2	80.95		

表2 不同病理类型卵巢癌的疗效

病理类型	例数	有效率(%)	1年生存率(%)	2年生存率(%)	中位生存时间(月)
浆液性腺癌	16	68.8(11/16)	50.1	39.6	13.5
黏液性腺癌	12	83.3(10/12)	60.9	51.8	16.3
子宫内膜样腺癌	7	42.9(3/7)	43.3	36.3	7.4
透明细胞癌	3	33.3(1/3)	31.7	20.6	6.3

表3 不良反应发生情况分析

不良反应	0	I	II	III	IV	总发生率(%)
血小板减少	7(18.42)	5(13.16)	19(50.00)	6(15.79)	1(2.63)	81.58
白细胞减少	6(15.79)	4(10.53)	11(28.95)	14(36.84)	3(7.89)	84.21
红细胞减少	30(78.95)	2(5.26)	4(10.53)	2(5.26)	0	21.05
恶心、呕吐	27(71.05)	5(13.16)	6(15.79)	0	0	28.95
周围神经炎	29(76.32)	1(2.63)	8(21.05)	0	0	23.68
脱发	21(55.26)	6(15.79)	8(21.05)	3(7.89)	0	44.74
转氨酶升高	28(73.68)	8(21.05)	2(5.26)	0	0	26.32

注:括号前为例数,括号内为百分数。

3 讨论

复发性卵巢上皮癌预后极差,其治疗原则:一旦发现肿瘤复发,以姑息、缓解症状为目的,改善患者生存质量、延长生存期为主要目的^[2]。

多西他赛是一种新型的植物类抗肿瘤药物,作用靶点是微管,可促进细胞内微管聚合,使微管稳定。肿瘤细胞分裂受阻,停滞于M期和G₂期,从而抑制癌细胞的有丝分裂和增殖。由于其溶解性能优于紫杉醇,因此生物利用度高于紫杉醇,在多种肿瘤治疗效果上均优于紫杉醇^[1]。国内外多个中心研究表明,多西他赛是治疗晚期复发卵巢癌的有效药物^[4]。

奈达铂是日本开发的新一代铂类注射制剂,1995年6月在日本获准上市。奈达铂进入细胞后,产生多种离子型物质,与DNA结合而阻碍DNA复制,而发挥其抗肿瘤效果。奈达铂的毒性谱与顺铂不同,其剂量限制性毒性为骨髓抑制所致的血小板减少,其骨髓抑制的发生率为80%,肾毒性和胃肠道不良反应较顺铂轻。奈达铂与顺铂无完全交叉耐药^[5]。奈达铂能有效治疗对铂类耐药的卵巢癌,在有些方面优于顺铂和卡铂。

目前国内外多项研究显示多西他赛联合铂类是治疗晚期复发卵巢癌的有效药物,但只限于对铂类敏感型,对铂类耐药的复发卵巢癌需改用其他药物。近年来随着奈达铂的临床应用研究的深入,发现对于铂类耐药的患者使用多西紫杉醇联合奈达铂化疗取得了较好的疗效,且不良反应轻,患者耐受性好,对生活质量无大的影响。王华等^[6]用多西他赛联合奈达铂治疗复发晚期卵巢上皮癌患者34例,总有效率为38.2%。不良反应主要为白细胞减少(91.2%)、恶心呕吐(89.1%)、血小板减少(76.5%)及疲乏(8.8%),多

数患者可以耐受。

本研究以多西他赛联合奈达铂治疗晚期复发卵巢癌,有效率达65.8%,1年生存率为52.6%,2年生存率为31.6%,中位生存时间为9.4个月。对于不同病理类型卵巢癌,黏液性腺癌疗效较好,与浆液性腺癌相比差异显著,中位生存期达到16.3个月,但这与肿瘤的期别及手术情况有关,且本文病例数尚需扩大,再行进一步研究。不良反应主要为骨髓抑制,其次为消化道反应和周围神经感觉异常。其中白细胞减少、血小板下降及轻度贫血,发生率分别为84.21%、81.58%和21.05%,经治疗后均能缓解。消化道反应较轻,经对症处理后,患者均能耐受并完成化疗。对于含铂化疗结束至疾病复发的间隔越长的患者,其有效率越高,差异有统计学意义。综上所述,多西他赛联合奈达铂治疗晚期复发卵巢癌疗效好,不良反应轻,患者依从性好,能有效完成治疗,但需对其远期疗效作进一步观察。

参考文献:

- [1] 何健荣,高曦,任泽舫.全球女性乳腺癌和卵巢癌最新发病分布特征[J].中国肿瘤,2009,18(3):169-172.
- [2] 万小云,程蓓,谢幸.难治性与复发性卵巢癌的诊治问题[J].中国实用妇科与产科杂志,2008,24(1):26-28.
- [3] 邱彩虹.复发性卵巢癌治疗新进展[J].现代妇产科进展,2012,21(1):64.
- [4] 王鑫虹,李俊东.多西他赛治疗上皮性卵巢癌的研究进展[J].肿瘤学杂志,2008,14(1):74-77.
- [5] 邓颖,邓春美,胡洪林.奈达铂或顺铂联合紫杉醇同步放化疗对局部晚期鼻咽癌的疗效比较[J].实用癌症杂志,2011,26(2):175-177.
- [6] 王华,王秀美,叶丽华,等.多西紫杉醇联合奈达铂治疗复发卵巢上皮癌临床研究[J].山东医药,2007,7(13):62.