

## 奈达铂联合化疗在晚期妇科恶性肿瘤中的临床疗效对比研究

孙欣欣 黄冬梅

**摘要 目的:**通过奈达铂/紫杉烷与奥沙利铂/紫杉烷、卡铂/紫杉烷联合化疗方案对比,了解奈达铂/紫杉烷在晚期妇科恶性肿瘤化疗中的近期疗效和毒副反应。**方法:**2009年1月至2011年6月郑州大学第二附属医院妇产科收治晚期妇科恶性肿瘤患者137例,分为3组化疗方案治疗组,回顾性对比分析各组化疗方案的近期疗效和毒副反应。**结果:**奈达铂组、奥沙利铂组、卡铂组的总有效率分别为81.82%、80.43%、76.60%,奈达铂组有效率与奥沙利铂组和卡铂组的比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。奈达铂组血红蛋白降低发生率低于奥沙利铂组,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),白细胞降低、中性粒细胞降低及肝功能损伤的发生率低于奥沙利铂组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。奈达铂组胃肠道反应发生率低于奥沙利铂组,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。奈达铂组血小板降低的发生率高于卡铂组(42.03% vs. 37.42%),差异无统计学意义( $P>0.05$ )。奈达铂组Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制发生率49.2%,与卡铂组相比差异无统计学意义( $P>0.05$ )。奈达铂组未见过敏反应、肾功能损伤,少部分神经感觉异常。**结论:**奈达铂为新一代有效的广谱抗肿瘤药物,其联合化疗的近期疗效与奥沙利铂、卡铂比较差异无统计学意义,毒副反应以骨髓抑制和胃肠道反应为主,与奥沙利铂、卡铂的比较无明显差异,临床可根据患者的具体情况进行选择。

**关键词** 妇科肿瘤 奈达铂 奥沙利铂 卡铂 毒副反应

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.11.012

### Efficacy of Taxane-related Chemotherapy with Nedaplatin and Other Platinum-based Drug Regimens in Patients with Advanced Gynecological Neoplasms

Xinxin SUN, Dongmei HUANG

Correspondence to: Dongmei HUANG; E-mail: hdm@zzu.edu.cn

Department of Obstetrics and Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, China

**Abstract Objective:** To determine the near-term therapeutic efficacy and toxicity of a nedaplatin/taxane regimen in patients with advanced gynecological neoplasms by comparing this regimen with oxaliplatin/taxane and carboplatin/taxane combination chemotherapy. **Methods:** From January 2009 to June 2011, chemotherapy regimens containing nedaplatin/taxane ( Group 1 ), oxaliplatin/taxane ( Group 2 ), or carboplatin/ taxane ( Group 3 ) was given to 137 patients with advanced gynecological neoplasms. A retrospective comparative study of the curative effect and toxicity of the chemotherapies was conducted in the three treatment groups. **Results:** The effective response rates were 81.82%, 80.43%, and 76.60% in Groups 1, 2, and 3, respectively. However, there was no statistically significant difference among the three groups. Both gastrointestinal toxicity and hepatic toxicity were lower in Group 1 than in Group 2, but the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). The incidence of neutropenia was significantly lower in Group 1 than in Group 2 ( $P = 0.01$ ). The incidence of thrombopenia was higher in Group 1 than in Group 3 ( 42.03% and 37.42%, respectively ), but the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). Symptoms of anaphylaxis and nephrotoxicity were not observed in Group 1, although mild neurotoxicity was observed in a few patients. **Conclusion:** There was no statistically significant difference between the curative effects of the combined chemotherapy regimen of the new-generation anticancer drugs oxaliplatin and carboplatin. The main toxicity of nedaplatin was myelosuppression and gastrointestinal toxicity. There was no significant difference among the toxicities of the combined chemotherapy of nedaplatin, oxaliplatin, and carboplatin. Thus, any of these drugs can be used to treat advanced gynecological neoplasms based on the specific clinical conditions of patients.

**Keywords** Gynecological neoplasm; Nedaplatin; Oxaliplatin; Carboplatin; Toxicity

铂类抗癌药物在妇科恶性肿瘤如卵巢癌、宫颈癌以及子宫内膜癌的治疗中占有重要位置,其作为术前或术后的辅助治疗,一定程度上改善了患者预后。奈达铂是新一代铂类化疗药,其抗癌谱广、毒副反应低。但其在妇科肿瘤临床治疗中的有效性和安

全性仍需进一步验证。本研究回顾2009年1月至2011年6月郑州大学第二附属医院妇产科晚期恶性肿瘤治疗中给予奈达铂、奥沙利铂、卡铂分别联合紫杉烷静脉化疗137例,对不同铂类化疗的近期疗效和毒副反应做对比分析,现报道如下。

作者单位:郑州大学第二附属医院妇产科(郑州市450014)

通信作者:黄冬梅 hdm@zzu.edu.cn

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

2009年1月至2011年6月间137例晚期或复发性妇科恶性肿瘤患者,均为经病理组织学检查确诊的完整病例,有客观可测量和(或)可评价病灶(体检、B超、CT、MRI检查)或不可评估病灶(腹水中有癌细胞和CA125升高,但无具体病灶)。患者的全身状况Karnofsky评分 $>60$ 分,预期生存期 $>3$ 个月,无铂类药物过敏史,复发患者对铂类药物敏感。根据化疗方案不同将114例患者分为3组:A组:奈达铂/紫杉烷;B组:奥沙利铂/紫杉烷;C组:卡铂/紫杉烷。3组临床试验方案均经本院医学伦理委员会批准,所有患者及(或)家属均签署知情同意书。具体见各组患者一般资料(表1),A组和B组、A组和C组的主要临床特征经统计学处理差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表1 137例晚期或复发性妇科恶性肿瘤患者一般资料 例

Table 1 Clinical data of 137 patients with advanced or relapsed malignant gynecological tumors

项目	A组	B组	C组
例数	44	46	47
中位年龄(范围)/岁	49(35~70)	47(32~73)	42(29~75)
中位KPS评分/分	80	80	80
病种			
宫颈癌	18	19	21
卵巢癌	17	16	15
子宫内膜癌	6	8	7
其他(输卵管癌、外阴癌、原发腹膜癌)	3	3	4
临床分期			
Ⅲ期	24	21	26
Ⅳ期	12	15	11
复发	8	10	10

### 1.2 方法

1.2.1 治疗方法 紫杉烷/铂类方案:紫杉醇 $135\sim 175\text{mg}/\text{m}^2$ (d1)/多西紫杉醇 $75\text{mg}/\text{m}^2$ (d1),卡铂 $300\sim 400\text{mg}/\text{m}^2$ (d2)或奥沙利铂 $130\text{mg}/\text{m}^2$ (d2)或奈达铂 $80\sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ (d2),均为全身静脉化疗,21~28天为1个疗程。第1天紫杉醇 $135\sim 175\text{mg}/\text{m}^2$ ,先将30mg紫杉醇加入100mL 0.9%氯化钠注射液配置,用专用输液器缓慢静滴30min,观察无明显反应后,将剩余紫杉醇加入500mL 0.9%氯化钠注射液配置,3h滴完。用紫杉醇化疗前30min给予地塞米松20mg静推、苯海拉明40mg肌内注射,西米替丁300mg静推,预防过敏反应发生。紫杉醇滴注全程心电监护,每15~30min测血压、心率、呼吸1次,化疗前、后均静推托烷司琼5mg。多西紫杉醇用法同紫杉醇。第2天或卡铂 $300\sim 400\text{mg}/\text{m}^2$ 或奥沙利铂 $130\text{mg}/\text{m}^2$ 或奈

达铂 $80\sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ 静滴,铂类药物静滴前、后均静推托烷司琼5mg。治疗疗程1~8个。

1.2.2 观察指标 每例患者每完成2个疗程化疗后,进行妇科检查、B超或CT、血CA125检查,结合症状进行疗效评价,并于全部化疗结束1个月后再次进行疗效评价。每个周期化疗前、化疗后7、14天抽血化验血常规、肝肾功能;化疗前、化疗后1、3、5、7天评价患者恶心、呕吐、口腔溃疡和食欲、大小便情况;化疗前、化疗后3、7、14、21天评价周围神经感觉异常情况。

1.2.3 评价标准 近期客观疗效评价,参照WHO实体瘤疗效评价标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)及进展(PD),CR+PR为有效率。化疗毒性反应评价参照WHO抗肿瘤药物急性及亚急性毒性反应分度评价标准,分为0~Ⅳ度5个级别。

### 1.3 统计学方法

数据采用SPSS 11.0统计软件处理,近期疗效和毒副反应的发生率比较采用 $\chi^2$ 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 近期疗效

137例患者均接受至少2个疗程化疗,可评价疗效。奈达铂组(A组):CR 20例,PR 16例,NC 6例,PD 2例,总有效率81.82%;奥沙利铂组(B组):CR 22例,PR 15例,NC 5例,PD 4例,总有效率80.43%;卡铂组(C组):CR 19例,PR 17例,NC 8例,PD 3例,总有效率76.60%。A组总有效率大于B组和C组,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 2.2 毒副反应

3组晚期恶性肿瘤患者共化疗451人次,均可评价毒副反应(表2)。奈达铂组(A组)血红蛋白降低的发生率均低于奥沙利铂组(B组),但差异无统计学意义( $P>0.05$ ),白细胞降低及中性粒细胞降低、肝功能损伤的发生率低于B组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );血红蛋白降低、白细胞降低、中性粒细胞降低及肝功能损伤的发生率低于卡铂组(C组),但差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。A组血小板降低的发生率高于B组和C组(42.03%,30.67%,37.42%),差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。C组Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制发生率50.6%,A组Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制发生率49.2%,与C组相比差异无统计学意义( $P>0.05$ )。C组中1例患者因Ⅳ度骨髓抑制致感染未能控制而死亡。A组胃肠道反应的发生率低于B组,但高于C组,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。3组中A组和B组未见过敏反应发生,C组有3例过敏发生。B组和C组分别有14例

和11例患者因骨髓抑制引起发热,A组未见发生。3组均未发现肾功能损伤。3组有少部分病例发生由

化疗引起皮疹、腹泻、肝功能受损。C组神经感觉异常最高。3组脱发发生率100%,但无IV度脱发发生。

表2 各组患者毒副反应比较 例

Table 2 Comparison of the toxicities among the three treatment groups

毒性反应	分组	疗程/个	毒性分级/级					发生率/%	Ⅲ、Ⅳ组发生率/%	P <sup>△</sup>	P <sup>▲</sup>
			0	I	II	III	IV				
血红蛋白降低	A组	138	55	71	9	3	0	60.14	2.17	0.060 4	0.445 6
	B组	150	44	79	21	6	0	70.67	4.00		
	C组	163	58	74	21	7	3	64.42	6.13		
白细胞降低	A组	138	44	44	27	23	0	68.12	16.67	0.014 4	0.196 2
	B组	150	29	42	34	37	8	80.67	30.00		
	C组	163	41	44	39	30	9	74.85	23.93		
血小板降低	A组	138	80	32	12	9	5	42.03	10.14	0.044 9	0.415 5
	B组	150	104	20	15	6	5	30.67	7.33		
	C组	163	102	35	19	5	2	37.42	4.29		
中性粒细胞降低	A组	138	36	35	39	19	9	73.91	20.29	0.010 1	0.182 1
	B组	150	21	46	38	32	13	86.00	30.00		
	C组	163	32	63	35	22	11	80.37	20.25		
腹泻	A组	138	131	7	0	0	0	5.07	0	0.731 3	0.749 4
	B组	150	141	9	0	0	0	6.00	0		
	C组	163	156	7	0	0	0	4.29	0		
恶心、呕吐	A组	138	40	58	31	9	0	71.01	6.52	0.075 7	0.701 1
	B组	150	30	69	38	13	0	80.00	8.67		
	C组	163	44	58	46	15	0	73.01	9.20		
肝功能损伤	A组	138	117	13	8	0	0	15.22	0	0.006 1	0.206 9
	B组	150	107	23	14	6	0	28.67	4.00		
	C组	163	129	20	12	2	0	20.86	1.23		
神经感觉异常	A组	138	123	15	0	0	0	10.87	0	0.203 7	0.000 4
	B组	150	126	21	3	0	0	16.00	0		
	C组	163	119	29	15	0	0	26.99	0		
发热	A组	138	138	0	0	0	0	0	0	0.000 7*	0.005 1*
	B组	150	136	14	0	0	0	9.33	0		
	C组	163	152	11	0	0	0	6.75	0		
皮疹	A组	138	130	6	2	0	0	5.80	0	0.188 7	0.267 8
	B组	150	135	9	6	0	0	10.00	0		
	C组	163	148	12	3	0	0	9.20	0		

△A组 vs. B组; ▲A组 vs. C组; \*连续性校正后结果

### 3 讨论

1995年世界卫生组织(WHO)对百种抗癌药物进行综合排名,顺铂位居第二位,其具有抗肿瘤活性强、作用显著、血浆蛋白结合率高、极少通过血脑屏障的优点,但有严重的毒副反应,包括肾、胃肠、耳及神经毒性,并会产生肿瘤细胞耐药性。卡铂的作用机制与顺铂相同,其化学稳定性好,溶解度比顺铂高16倍,适用于同类肿瘤。但与顺铂交叉耐药(交叉度90%)。卡铂的毒副反应表现为骨髓抑制,其肾毒性远低于顺铂,胃肠道反应轻,几乎无听力损伤作用。

奈达铂与顺铂具有相当的抗肿瘤活性,其血液学毒性高于顺铂,肾毒性和胃肠道毒副反应较低。奥沙利铂是第一个可以抵抗顺铂耐药性的铂类药物,其活性谱与顺铂和卡铂有显著性差异。奥沙利铂蛋白结合力比顺铂更大,血浆清除率是卡铂的2倍,几乎不引起肾毒性<sup>[1]</sup>。

紫杉烷包括紫杉醇与多西紫杉醇,为细胞周期特异性抗肿瘤药。它对于迅速分裂的肿瘤细胞能够“冻结”有丝分裂纺锤体,使肿瘤细胞停止在G<sub>2</sub>期和M期,诱导细胞凋亡,是目前唯一能控制癌细胞生长

的植物药。有报道<sup>[2]</sup>紫杉醇应用中的主要毒性反应为血液毒性、神经毒性、胃肠道反应、脱发。

从20世纪90年代开始,铂类联合紫杉醇的化疗逐渐广泛应用于卵巢癌的治疗中<sup>[3]</sup>,美国妇科肿瘤学组(GOG)Ⅲ期临床研究证明顺铂和紫杉醇治疗晚期卵巢癌的有效率高于顺铂和环磷酰胺(73%和60%),由于卡铂的毒性低于顺铂,患者易耐受,故卡铂和紫杉醇的联合化疗逐渐代替顺铂成为首选理想方案。van Wijk等<sup>[4]</sup>报道卡铂治疗晚期和复发性子宫内膜癌的反应率为70.2%。Mori等<sup>[5]</sup>报道卡铂+紫杉醇的联合化疗对于晚期宫颈癌新辅助化疗的客观反应率为87%。但卡铂的耐药和恶性肿瘤复发的难题未解决,奥沙利铂和奈达铂作为铂类新一代药物,临床研究表明<sup>[6-9]</sup>,其联合药物治疗恶性肿瘤的有效率不低于卡铂,因比卡铂更低毒性的特性有替代卡铂的趋势。因此在妇科肿瘤如卵巢癌、输卵管癌、晚期及复发性宫颈癌和子宫内膜癌的治疗中,卡铂/紫杉烷、奥沙利铂/紫杉烷、奈达铂/紫杉烷的化疗均为可行的化疗方案<sup>[10-11]</sup>。患者经济承担能力差或保守的主治医师倾向于选择卡铂/紫杉烷的化疗方案,经济承担能力大并期望更低化疗毒性的患者倾向于选择奥沙利铂/紫杉烷或奈达铂/紫杉醇的方案。

本研究中3组化疗的近期疗效差异无统计学意义,观察到奈达铂/紫杉烷化疗毒副反应以骨髓抑制及胃肠道反应、脱发多见,与文献报道的主要毒副反应结果一致<sup>[12]</sup>,与奥沙利铂组和卡铂组比较差异无统计学意义。卡铂组1例患者因为Ⅳ度骨髓抑制致不可控制感染,并发多器官功能衰竭死亡。其次为胃肠道反应、周围神经毒性(关节、肌肉疼痛、指趾端感觉异常)、轻度肝功损害。过敏反应未在奈达铂组和奥沙利铂组发生;1例患者对卡铂Ⅲ度过敏,对症处理后症状消失,之后此患者未再使用铂类化疗。所有病例均发生脱发。无一例发生严重肝肾功能损害,可能与样本量小有关。患者骨髓抑制一般于化疗后3~7d出现,应用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)类药物后1~2周可恢复<sup>[13]</sup>。胃肠道反应大多于应用铂类后1~3d出现,应用甲氧氯普胺、5-羟色胺抑制剂等止吐药物后症状可缓解或消失。对于应用化疗2~3d后出现的肢端麻木、疼痛刺激等周围神经感觉异常症状,部分给予营养神经及止痛对症处理,部分患者化疗结束后1周症状自行缓解或消失<sup>[14]</sup>。

本研究提示与奥沙利铂/紫杉烷和卡铂/紫杉烷化疗方案相比,奈达铂/紫杉烷化疗方案的近期疗效无差异,毒副反应以骨髓抑制和胃肠道反应为主,但各有侧重,奈达铂组白细胞降低及中性粒细胞降低的发生率低于奥沙利铂组,神经毒性的发生率低于

卡铂组,过敏、发热、皮疹的发生更少见。奈达铂作为新一代抗肿瘤药物,疗效高,毒副反应低,临床上可根据患者的具体情况(如患者对不同化疗毒副反应的耐受能力、经济承担能力)选择使用奈达铂/紫杉烷的化疗方案,有利于提高患者的化疗依从性,保证有效的化疗强度。

#### 参考文献

- 1 叶瑞萍,杨 扬,陈振东.铂类抗肿瘤药物研究进展[J].国际肿瘤学杂志,2008,35(9):674-677.
- 2 王美清.紫杉醇的临床毒副作用分析及对策[J].中国热带医学,2007,7(2):237-239.
- 3 李 蕊,令孤华.上皮性卵巢癌的治疗进展[J].国际妇产科学杂志,2010,37(4):277-280.
- 4 van Wijk FH, Lhommé C, Bolis G, et al. Phase II study of carboplatin in patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma. A trial of the EORTC Gynaecological Cancer Group[J]. Eur J Cancer, 2003, 39: 78-85.
- 5 Mori T, Hosokawa K, Kinoshita Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy with weekly carboplatin and paclitaxel for locally advanced cervical carcinoma[J]. Int J Gynecol Cancer, 2008, 18(1): 85-89.
- 6 韩 蕾,卢 冰,欧阳伟炜,等.奈达铂或卡铂联合紫杉类药物同期放化疗Ⅳ期NSCLC的临床随机对照研究[J].肿瘤预防与治疗,2010,23(05):371-374.
- 7 Barton MK. Oxaliplatin in the adjuvant treatment of colon cancer [J]. CA Cancer J Clin, 2012, 62(1): 3-4.
- 8 Alberto ME, Butera V, Russo N. Which one among the Pt-containing anticancer drugs more easily forms monoadducts with G and A DNA bases? A comparative study among oxaliplatin, nedaplatin, and carboplatin[J]. Inorg Chem, 2011, 50(15): 6965-6971.
- 9 Aitini E, Rossi A, Morselli P, et al. Economic comparison of capecitabine + oxaliplatin and 5-fluorouracil + oxaliplatin in the adjuvant treatment of colon cancer[J]. Cancer Manag Res, 2012, 4: 99-103.
- 10 鲁 云,张伟京.奈达铂治疗恶性肿瘤研究进展[J].中国医院用药评价与分析,2012,12(1):93-96.
- 11 王新林,王湘辉.多西紫杉醇联合奥沙利铂治疗复发性卵巢癌[J].中国医药指南,2011,9(32):335-337.
- 12 Goto T, Takano M, Ohishi R, et al. Single nedaplatin treatment as salvage chemotherapy for platinum/taxane-resistant/refractory epithelial ovarian, tubal and peritoneal cancers[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2010, 36(4): 764-768.
- 13 夏修远,房文铮,宋洪涛.重组人粒细胞集落刺激因子预防肿瘤化疗后骨髓抑制的疗效分析[J].中南药学,2012,10(3):229-232.
- 14 李云芳.紫杉醇联合顺铂治疗卵巢癌52例毒副作用及应对措施[J].齐鲁护理杂志,2007,13(23):30-31.

(2011-11-02 收稿)

(2012-05-08 修回)

(本文编辑:邢颖)