

晚期卵巢癌术后顺铂与卡铂腹腔化疗的近期作用比较

张宇, 杨越波*, 李田, 李小毛
(中山大学附属第三医院妇产科, 广东 广州 510630)

摘要:【目的】探讨顺铂(DDP)与卡铂(CBP)在卵巢癌腹腔化疗中的作用。【方法】对我院2004年1月至2008年9月136例卵巢癌病例进行回顾性分析,按入选标准入选37例,DDP组20例,CBP组17例。【结果】DDP组与CBP组术前及术后第1次化疗前的CA125水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。第1次化疗后,DDP组比CBP组CA125能降到更低水平($P < 0.05$),但第2次、第3次或第4次化疗后两组的CA125水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。手术后有肉眼残余病灶的病例经第1次或第2次化疗后,DDP组比CBP组CA125均能降到更低水平($P < 0.05$)。手术后无肉眼残余病灶的,经第1次、第2次或第3次化疗后,DDP组与CBP组的CA125水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组在白细胞减少、消化道反应、肝功能损害、肾功能损害、脱发以及中止腹腔化疗等方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),但在腹痛方面,I级腹痛的发生率DDP组(40%,8/20)与CBP组(23%,4/17)比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。【结论】在经过理想的肿瘤细胞减灭术的晚期卵巢癌患者中,选用顺铂或卡铂行腹腔化疗都有效可行,但对仍有肉眼残余病灶的病例,选用顺铂能在较短的疗程内起效。

关键词: 卵巢癌; 腹腔化疗; 顺铂; 卡铂

中图分类号: R71

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2009)05-0566-05

Recent Efficacy and Toxicity of Cisplatin and Carboplatin in Intraperitoneal Chemotherapy for Advanced Ovarian Cancer

ZHANG Yu, YANG Yue-bo*, LI Tian, LI Xiao-mao

(Department of Gynecology and Obstetrics, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: 【Objective】 To evaluate recent efficacy and toxicity of cisplatin (DDP) and carboplatin (CBP) in the intraperitoneal chemotherapy for advanced ovarian cancer. 【Methods】 Retrospective analysis was utilized to analyze the clinical materials of 136 cases of ovarian cancer in the Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University from January 2004 to September 2008, and 37 cases met the criteria, primary stage III, optimally cytoreduced ovarian cancer with full detection of CA125 prior to every cycle chemotherapy. All cases had high CA125 level before operation and at least 2 cycles of intraperitoneal chemotherapy. Because of the large range of CA125 levels, raw CA125 values were natural log transformed and compared using repeated measures analysis of variance (AVONA). 【Result】 Twenty cases met inclusion criteria in the DDP group and 17 cases in the CBP group. There was no significant difference of CA125 between two groups before operation and first cycle chemotherapy ($P > 0.05$). After the first cycle chemotherapy, CA125 levels in DDP group were lower than that in CBP group ($P < 0.05$), but there were no significant difference between two groups after second, third or fourth cycle chemotherapy ($P > 0.05$). For the patients with gross residual disease, CA125 levels in DDP group were lower than that in CBP group after first or second cycle ($P < 0.05$), but for the patients without gross residual disease, there were no significant difference between two groups after first, second or third cycle chemotherapy ($P > 0.05$). The rate of abdominal pain (I class) was higher in DDP group (40%, 8/20) than that in CBP group (24%, 4/17), but there were no significant differences between two groups in the toxicities of hypoleukemia, digestive disturbance, liver function damage, renal function damage, phalacrosis or discontinuation of intraperitoneal chemotherapy.

收稿日期: 2009-03-03

基金项目: 广东省科技计划项目(2007B030502014)

作者简介: 张宇, 硕士, 主治医师, 研究方向为妇科肿瘤, E-mail: zhyuzh@21cn.com; * 通信作者: 杨越波, E-mail: yueboyang001@yahoo.com.cn

【Conclusion】 Intraperitoneal chemotherapy with cisplatin or carboplatin was efficient and suitable for the advanced ovarian cancer after optimally cytoreductive surgery, but cisplatin lowered recent CA125 level sooner than carboplatin for those with small gross residual disease.

Key words: ovarian cancer; intraperitoneal chemotherapy; cisplatin; karboplatin

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2009, 30(5):566-570]

卵巢癌是致死率排在首位的妇科肿瘤^[1]。卵巢癌确诊时,75%患者已属晚期,彻底的肿瘤细胞减灭术加术后紫杉类和铂类的联合化疗是晚期卵巢癌患者标准的治疗方式,而腹腔化疗是其中的一种重要方式。经过几十年的研究,腹腔化疗方案已被 NCCN (美国国家综合癌症网, National Comprehensive Cancer Network) 推荐应用于彻底肿瘤细胞减灭术后的晚期卵巢癌。目前临床使用的腹腔化疗药物主要是顺铂(cisplatin, DDP)与卡铂(karboplatin, CBP),而顺铂是腹腔化疗最常用的药物。在静脉化疗中,卡铂因有效率与顺铂相近、毒性反应更小而取代后者。但在腹腔化疗中卡铂能否取代顺铂仍有待于正在进行的对两者进行比较的Ⅲ期临床研究结果的证实^[2],而目前对卵巢癌腹腔化疗的研究基本上是围绕铂类药物的腹腔与静脉途径的比较,但尚未见腹腔化疗中卡铂与顺铂比较的相关研究报道。本研究病例为晚期卵巢癌术后使用顺铂或卡铂腹腔化疗联合艾素静脉化疗的患者,通过比较两组的癌抗原 125(cancer antigen, CA125)的下降情况和药物不良反应来探讨顺铂与卡铂在晚期卵巢癌术后腹腔化疗中的近期作用。

1 材料与方 法

1.1 一般资料

回顾性分析 2004 年 1 月至 2008 年 9 月中山大学附属第三医院妇科收治的卵巢癌病例共 136 例。

1.1.1 病例入选标准 ①经术后病理组织学确诊为原发性上皮性卵巢癌患者;②在我院为初次手术治疗的晚期患者,术式为肿瘤细胞减灭术,残余病灶最大直径小于 1 cm;③术前无化疗史;④术前血清 CA125 值大于正常上限 35 U/mL;⑤术后予 TP[艾素(多西他赛, Taxotere, T)+ CBP/DDP(P)] 方案化疗,第 1 次化疗在术后一周进行, T 为静脉化疗,剂量 75 mg/m², CBP/DDP 腹腔化疗至少 2 个疗程, DDP 的腹腔化疗剂量为 75 mg/m², CBP

的腹腔化疗剂量为 400 mg/m²; T 静脉化疗后 1 h 予腹腔化疗,腹腔穿刺成功后依次滴入 5%低分子右旋糖苷 500 mL、5%葡萄糖 500 mL + CBP/DDP、50 g/L 葡萄糖 1 000 mL;顺铂化疗前 1 d 开始连续 3 d 进行水化(每天静脉补液量为 2 500 ~ 3 000 mL),同时腹腔用药后 1 h 使用硫代硫酸钠静脉缓慢滴注;化疗前用药一样;化疗间隔为 3~4 周;⑥术前及化疗前有血清 CA125 测定的具体数值。

1.1.2 分 组 ①DDP 组:腹腔化疗用药为 DDP 者,共 20 例;②CBP 组:腹腔化疗用药为 CBP 者,共 17 例。

1.1.3 血清 CA125 测定 采用化学发光法,主要试剂使用美国德普公司产品,根据说明书操作和质量控制,正常值上限为 35 U/mL。术前 1~7 d 及化疗前 1~3 d 抽取患者静脉血测定血清 CA125 的具体数值。

1.1.4 化疗不良反应监测 每次化疗期间及化疗后有记录化疗不良反应,包括胃肠道反应(恶心呕吐、胃纳)、骨髓抑制(白细胞)、肝肾功能(转氨酶、肌酐、尿素氮)、脱发、腹痛及腹腔化疗中止情况等。

1.2 统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。两组患者一般情况及化疗不良反应差异的检验采用卡方检验。CA125 值及其下降水平域值大且不符合正态分布,先转换为自然对数值,检验呈正态分布后再用 *t* 检验来比较两组的差异。

2 结 果

2.1 两组病例的基本情况

两组患者的年龄、FIGO 分期、组织学分型及分级、手术后残余病灶比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$, 表 1)。

2.2 两组患者化疗前后 CA125 的比较

两组患者术前及第一次化疗前的 CA125 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。第 1 次化

表1 入选病例的基本情况

Table 1 The characteristics of cases [Case(%)]

Item	DDP group(n=20)	CBP group(n=17)
Age (years)	51(35 ~ 72)	55(38 ~ 76)
FIGO stage		
IIIA	3(15)	3(17)
IIIB	4(20)	3(17)
IIIC	13(65)	11(65)
Histology		
Serous	15(75)	12(71)
Mucous	1(5)	2(12)
Mixed	4(20)	3(17)
Differentiation		
Low	7(35)	6(35)
Middle	11(55)	9(53)
High	2(10)	2(12)
Residual		
With gross disease	14(70)	12(71)
No gross disease	6(30)	5(29)

$P > 0.05$

疗后,DDP组CA125值比CBP组能降到更低水平, P 值为0.04($P < 0.05$),但第2次、第3次或第4次化疗后两组的CA125水平比较,差异无统计

学意义($P > 0.05$)。DDP组经2次化疗后CA125全部降至正常,CBP组经3次化疗后全部降至正常(表2)。

手术后有肉眼残余小病灶的DDP组与CBP组,第1次及第2次化疗后,DDP组比CBP组CA125均能降到更低水平, P 值分别为0.03和0.04($P < 0.05$),差异均有统计学意义。DDP组经2次化疗后CA125全部降至正常,CBP组经3次化疗后全部降至正常(表3)。

手术后无肉眼残余病灶的DDP组与CBP组,第1次、第2次及第3次化疗后,DDP组与CBP组的CA125水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组病例经第一次化疗后CA125均全部降至正常(表4)。

2.3 两组化疗不良反应的比较

两组的化疗不良反应按WHO不良反应分级标准进行统计,分I、II、III、IV级。两组在白细胞减少、消化道反应、肝功能损害、肾功能损害及脱发等方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),但在腹痛方面,I级腹痛的发生率DDP组(40%,8/20)与CBP组(18%,3/17)比较,差异有统计学意义($P < 0.05$,表5)。

表2 DDP组与CBP组化疗前后CA125的变化

Table 2 CA125 before and after chemotherapy

(U/mL)

CA125	DDP group			CBP group			P
	n	Median	Range	n	Median	Range	
Before operation	20	347.7	55.0 ~ 3 825.0	17	400.0	48.8 ~ 2 600.0	0.94
Before 1 th chemotherapy	20	107.2	16.8 ~ 1 860.0	17	135.8	36.5 ~ 1 138.0	0.67
After 1 th chemotherapy	20	15.9	0.5 ~ 73.3	17	36.0	2.8 ~ 83.9	0.04
After 2 nd chemotherapy	20	6.5	0.1 ~ 23.1	17	6.5	1.0 ~ 48.2	0.18
After 3 rd chemotherapy	12	4.2	0.1 ~ 18.0	10	5.1	1.5 ~ 23.5	0.32
After 4 th chemotherapy	5	4.5	0.5 ~ 20.0	4	4.1	1.0 ~ 18.9	0.68

表3 手术后有肉眼残余病灶的DDP组与CBP组化疗前后CA125的变化

Table 3 CA125 before and after chemotherapy in the cases with gross residual disease

(U/mL)

CA125	DDP group			CBP group			P
	n	Median	Range	n	Median	Range	
Before operation	14	688.7	125.0 ~ 3 825.0	12	702.0	156.0 ~ 2 600.0	0.93
Before 1 th chemotherapy	14	157.2	86.8 ~ 1 860.0	12	155.3	79.2 ~ 1 138.0	0.70
After 1 th chemotherapy	14	26.5	9.5 ~ 73.3	12	40.0	9.8 ~ 83.9	0.03
After 2 nd chemotherapy	14	12.5	8.0 ~ 23.1	12	23.5	9.0 ~ 48.2	0.04
After 3 rd chemotherapy	7	7.6	0.8 ~ 20.0	6	10.5	1.2 ~ 25.5	0.10
After 4 th chemotherapy	5	4.5	0.5 ~ 20.0	0			

表4 手术后无肉眼残余病灶的DDP组与CBP组化疗前后CA125的变化

Table 4 CA125 before and after chemotherapy in the cases without gross residual disease (U/mL)

CA125	DDP group			CBP group			P
	n	Median	Range	n	Median	Range	
Before operation	6	125.7	55.0 ~ 1 023.0	5	134.5	48.8 ~ 890.5	0.98
Before 1 st chemotherapy	6	88.2	16.8 ~ 237.6	5	85.9	35.8 ~ 202.1	0.70
After 1 st chemotherapy	6	10.9	0.5 ~ 34.3	5	12.0	2.8 ~ 33.9	0.83
After 2 nd chemotherapy	6	3.5	0.1 ~ 13.0	5	3.6	1.0 ~ 18.2	0.90
After 3 rd chemotherapy	5	4.0	0.8 ~ 19.0	4	4.7	1.2 ~ 17.5	0.96
After 4 th chemotherapy	0			4	4.1	1.0 ~ 18.9	-

表5 两组的化疗不良反应比较

Table 5 Side effects between DDP group and CBP group (case)

Group	Hypoleukemia				Digestive disturbance				Liver function damage			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
DDP	4	4	3	1	4	6	3	0	3	4	0	0
CBP	3	2	3	1	4	5	3	0	3	3	0	0

Group	Renal function damage				Phalacrosis				Abdominal pain			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
DDP	3	0	0	0	3	8	4	0	8	2	0	0
CBP	2	0	0	0	4	7	3	0	3	1	0	0

本研究有 24.3% (9/37) 的病例能完成 4 次腹腔化疗, 中止腹腔化疗的病例即改为静脉化疗。只有 1 例完成了 6 次腹腔化疗, 前 3 次为顺铂化疗, 后改为卡铂化疗 3 次, 换药原因病历中未注明, 但也未发现明显的副作用记录。而两组因腹腔穿刺困难、注液困难或病人害怕腹腔穿刺用药等原因而中止腹腔化疗的例数比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$, 表 6)。

表6 第三及第四疗程 DDP 组与 CBP 组中止腹腔化疗的比较(例数)

Table 6 Cases of discontinuation of intraepithelial chemotherapy (case)

Group	Puncture difficulties	Infusion difficulties	Emotional fears
DDP	5	5	5
CBP	4	4	5

3 讨论

3.1 顺铂与卡铂在卵巢癌腹腔化疗中的近期疗效比较

卵巢癌腹腔内化疗用顺铂和卡铂均安全, 药代动力学上的优越性相似, 不论单一用药或联合用药, 临床治疗的反应率也相似^[3], 故临床上在卵巢癌腹腔化疗中可选用顺铂或卡铂。我院自 1985 年始应用以顺铂腹腔化疗为主的方案治疗卵巢癌^[4], 之后卡铂也选用。我院大部分病人是在术中关腹时即用顺铂或卡铂腹腔化疗, 本研究为排除关腹时药物的渗漏, 以及能取得手术后第一次化疗前的 CA125 值, 而选择术后大概一周腹部伤口愈合好时才进行化疗的病例, 故病例数不多。

腹腔化疗中的药物注入腹腔后, 通过扩散及渗透作用使药物直接对肿瘤起杀伤作用, 也通过腹膜吸收缓慢进入血液循环使长时间内维持一定的血药浓度, 另外也可通过毛细血管和淋巴管分别进入肝及腹膜后淋巴结, 直接对该处的癌灶进行治疗, 但腹腔肿瘤组织表面的高药物浓度主要靠药物的扩散及渗透作用获得^[5]。运用正电子放射技术测定 ¹⁹⁵Pt^m 标记的顺铂, 发现顺铂穿透肿瘤的深度为 1 ~ 2 mm, 卡铂的穿透能力更小^[6]。而在腹腔化疗中, 腹腔血浆中平均高峰浓度比顺铂为 20, 卡铂为 18^[7]。

超过 90% 的晚期卵巢癌病例 CA125 升高^[8]。

在CA125升高的病例中,CA125不仅可用于诊断卵巢癌,也是监测疗效及提示复发的一个重要指标,且在同一病例中,CA125值的消长一定程度反应病灶的缩增^[9]。故本研究通过测定CA125值来反应顺铂或卡铂治疗的近期效果。

在本研究中,第3次化疗后,全部病例的CA125均降至正常水平($< 35 \text{ U/mL}$),说明使用顺铂或卡铂进行腹腔化疗,均能有效地降低CA125。在总病例及术后有肉眼残余病例中,DDP组经2次化疗后CA125全部降至正常,CBP组经3次化疗后全部降至正常。而且第1次化疗后,DDP组比CBP组CA125能降到更低水平, P 值为0.04 ($P < 0.05$),在手术后有肉眼残余小病灶的病例中,DDP组比CBP组CA125能降到更低水平的差异更为显著, P 值为0.03 ($P < 0.05$),这说明在卵巢癌术后腹腔化疗中选用顺铂,可在较短疗程中获得比卡铂较低的CA125水平,特别是对仍有肉眼残余小病灶的病例,这也回证了顺铂的组织穿透力大于卡铂的基本理论。第2次、第3次、第4次化疗后两组的CA125水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),这可能是由于经过第一次化疗后,残余瘤灶不断缩小甚至消失,从而依靠顺铂穿透力较大的优势来杀灭肿瘤细胞的作用逐渐变小,这与在手术后无肉眼残余病灶病例中的结果一致,即在手术后无肉眼残余病灶的病例中,化疗后两组的CA125水平比较,差异则无统计学意义($P > 0.05$)。这说明在手术后无肉眼残余病灶的病例中,选用顺铂或卡铂效果相当。

3.2 顺铂与卡铂在卵巢癌腹腔化疗中的不良反应比较

两组在白细胞减少、消化道反应、肝功能损害、肾功能损害及脱发等方面比较,差异均无统计学意义,但在腹痛方面,I级腹痛的发生率DDP组与CBP组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。本研究中顺铂组均有水化及硫代硫酸钠解毒,所以顺铂的肾毒性在本研究中不明显,只有3例出现一过性的I级肾功能损害,与卡铂组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。而顺铂组腹痛的发生率较高,是否与顺铂的组织穿透力较大有关,尚待进一步研究证明。

腹腔化疗的给药方式分为腹腔置管法和单次细针穿刺法,本研究中的病例均采用单次细针穿刺法,可能的并发症有疼痛、穿刺困难、注液困难、

腹部胀痛,同时可致肠粘连甚至粘连性肠梗阻等。手术及多次腹腔化疗后,腹腔粘连可不断加重,腹腔穿刺及注液困难的发生率越来越高,患者的依从性因此也越来越差,这些是中止腹腔化疗最主要的原因^[14]。本研究两组病例也是随着化疗的疗程增加腹腔化疗中止率不断升高的。

综上所述,在经过理想的肿瘤细胞减灭术后的晚期卵巢癌患者,选用顺铂或卡铂腹腔化疗都有效,但在仍有肉眼残余病灶的病例中选用顺铂能在较短的时间内起效,而两组的毒副反应患者尚能耐受。由此是否可在同一病人中,根据病人的具体情况交替使用顺铂或卡铂,从而达到最大的治疗效果和最好的化疗顺应性,此尚待进一步证明。

参考文献:

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007 [J]. CA Cancer J Clin, 2007, 57(1):43-66.
- [2] Walker JL. Intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer: 2009 goals [J]. Gynecol Oncol, 2009, 112(3):439-440.
- [3] 倪俊,王元和. 卵巢癌腹腔内顺铂和卡铂化疗 [J]. 国外医学妇产科分册, 1995, 22(4):202-204.
- [4] 赵韵莺,吕泳衡,冼汉隆. 顺铂腹腔化疗为主治疗卵巢癌的探讨 [J]. 中山医科大学学报, 1992, 13(3):78-80.
- [5] Hamilton CA, Berek JS. Intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer [J]. Curr Opin Oncol, 2006, 18(5):507-515.
- [6] Los G, Verdegaal EM, Mutsaers PH, et al. Penetration of carboplatin and cisplatin into rat peritoneal tumor nodules after intraperitoneal chemotherapy [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1991, 28(3):159-165.
- [7] Markman M. Intraperitoneal chemotherapy [J]. Semin Oncol, 1991, 18(3):248-254.
- [8] Tuxen MK, Soletormos G, Dombernowsky P. Tumor markers in the management of patients with ovarian cancer [J]. Cancer Treat Rev, 1995, 21(3):215-245.
- [9] Meyer T, Rustin GJ. Role of tumor markers in monitoring epithelial ovarian cancer [J]. Br J Cancer, 2000, 82(9):1535-1538.
- [10] Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer [J]. N Engl J Med, 2006, 354(1):34-43.

(编辑 张恩健)