

顺铂腹腔化疗为主治疗卵巢癌的探讨

赵韵莺 吕泳衡

(附属第三医院妇产科)

冼汉隆

(中心实验室)

提 要 本研究自1985年4月至1991年8月对25例卵巢癌患者应用顺铂腹腔化疗为主,配合其他药物全身化疗,同时静脉注射硫代硫酸钠,无1例发生肾脏中毒。3例病人用顺铂腹腔化疗1小时组织铂的总浓度比血清升高17.3~199.3倍,并发现卵巢癌Ⅲ期中有6/12例能存活5年,其存活率为50.0%,6例死亡占总数的24.0%。167个疗程中,因毒性反应而延期化疗者有26个疗程占15.6%。

关键词 顺铂;腹腔;血清;组织铂总浓度

中图分类号 R737.31

卵巢癌具有腹腔广泛转移的倾向,而顺铂90%能与血清蛋白结合,单纯以静脉给药,远不能发挥药效,据WilliaME^[1]等,于1985年报道60例晚期卵巢癌患者,经第一线化疗失败,改用顺铂腹腔化疗,同时静脉注射硫代硫酸钠,能收到良好效果且毒性较轻,Sekiya^[2]等,于1985年经动物实验提出顺铂腹腔注射长时间即为96小时,其肿瘤的药物浓度比静脉注射高2~4倍。目前国内、外文献用此法检测病人血清及组织铂的总浓度之报道尚少,本文作者对25例卵巢癌患者应用顺铂药物腹腔化疗为主,同时静脉注射硫代硫酸钠。经检测部分病人血清及组织铂的总浓度,其结果及临床疗效均表明顺铂腹腔化疗能较有效地发挥其抗肿瘤效应,现报告如下:

临床资料与应用方法

临床资料

1. 一般情况 按FICO分期, I期9例,晚期16例(其中Ⅲ期12例,院外术后第一线化疗肿瘤复发4例)。年龄最小12岁,最大70岁,平均年龄42.4岁。I期为恶性程度低的患者,于术后单用顺铂腹腔化疗6个疗程;对早期恶性程度高和晚期患者,同时应用其他药物全身化疗10~12个疗程;如生殖细胞瘤合用长春新碱与更生霉素或平阳霉素,上皮性腺癌用阿霉素和环磷酰胺。

2. 病理类型 粘液性腺癌8例,病理I~Ⅱ级6例、Ⅲ级2例;浆液性腺癌8例,病理I~Ⅱ级2例、Ⅲ级2例;未分化4例;内胚窦瘤5例(3例纯型);未成熟畸胎瘤3例;颗粒-卵泡膜瘤1例。

3. 手术 18例行腹式全子宫、双侧附件、大网膜及阑尾切除术;3例年轻患者(1例I期粘液性腺癌,2例晚期内胚窦瘤)行患侧附件切除术,4例行肿瘤细胞灭减术。

应用方法

1. 顺铂的应用 25例33次(8例第2次剖腹探查)术后立即应用顺铂腹腔化疗,每疗程60~160mg,1次腹腔给药共167疗程,每人平均总量624mg(460~1080mg),平均疗程8.7(6~12),化疗前1天连续3天水化(补液每日总量2000~2500ml,其中3%NS250ml)。

2. 顺铂与硫代硫酸钠的应用 顺铂100mg加生理盐水400ml腹腔化疗1小时,硫代硫酸钠10g加注射用水100ml静脉慢注,其剂量随着顺铂剂量增减而增减。

3. 血清铂总浓度的检测 12例病人每疗程化疗前1天测血铂总浓度,检查血象及肝、肾功能,其血清铂总浓度与病人肝、肾毒性无相关性,其中4例每疗程均用顺铂100mg腹腔化疗,疗程间隔3周,见表1,其余8例因

表1 4例病人血清铂总浓度的检测结果

疗程	疗程间隔(周)	顺铂总量(mg)	血清铂总浓度($\mu\text{mol/L}$)			
			病		例	
			1	2	3	4
1	3	100	0.86	0.98	0.63	0.82
2	3	200	0.82	0.96	0.70	0.78
3	3	300	0.84	0.90	0.80	0.70
4	3	400	0.80	0.75	0.78	0.84
5	3	500	0.78	0.78	0.76	0.78
6	3	600	1.20	1.46	1.34	1.38
7	3	700	1.48	1.64	1.55	1.60
8	5	800	0.40	0.52	0.36	0.28
9	5	900	0.25	0.32	0.21	0.16

注: 顺铂给药途径腹腔

表2 7例病人血清、组织铂总浓度的检测结果

病例	顺铂总量(mg)	给药途径	疗程检测时间	铂的总浓度 ($\mu\text{mol/L}$)					
				血清	腹膜	大网膜	肠系膜	子宫	肿瘤
1	80	腹腔	1/3周	0.56	27.50	5.95		43.10	22.20
	160	腹腔	2/1小时	6.41	875.50	157.90			
	620	腹腔	9/6周	0.15	15.00	5.13			
2	460	静脉	9/3周	1.59	未测出	未测出		0.10	未测出
3	400	腹腔	5/7周	0.15	49.20	3.28			
	460	腹腔	6/1小时	1.54	300.40	7.23			
4	520	腹腔	6/6周	0.67	2.00	3.08	0.47		
5	700	腹腔	7/9周	0.05	0.26	0.10	1.54		
6	60	腹腔	1/1小时	2.36	43.80	5.89			
7	660	腹腔	8/5周	0.87	0.61	1.43	3.42	2.85	3.02

注: 1. 14例正常妇女血清铂总浓度平均值为0.15; 2. 7例病人中6例属晚期, 1例属I期

结 果

疗效 随访21例占84.0%,失访4例,其中I期2例,II期2例(未列入死亡病例),III期6/12例均能存活5年,其生存率占50.0%,其中1例带瘤生存, I期8例无瘤生存22~72个月,死亡6例占24.0%。

毒性反应 167个疗程中严重呕吐(24小时多于10次)128次占76.6%,因骨髓抑制延期化疗24次占14.4%,低钙血症8次占4.8%,Bun一时性偏高7次占4.1%,肝功能

用顺铂剂量不同,疗程间隔不同,未能阐明顺铂累积剂量与血清铂总浓度的相关性,故没有列出其检测数据。

表1所示,顺铂总量500mg以下,血铂浓度不因剂量增高而升高,500mg以上则明显升高。

4. 病人血清及组织铂总浓度检测取标本的方法 顺铂腹腔化疗6~8疗程行第2次剖腹探查术前取标本;再用顺铂加生理盐水放入腹腔泡浸1小时吸净取标本;或初次手术病人用同法取标本后才手术,结果见表2。

从表2所示,顺铂腹腔化疗1小时组织铂总浓度比血清明显升高;3~7周血清铂总浓度接近正常,而组织铂总浓度仍明显升高。

损害3次占1.8%,部分肠梗阻2次占1.2%(同一病人)。

讨 论

顺铂治疗卵巢癌是最有效的药物之一,Davidson NG^[3]等用CAP(C为环磷酰胺、A为阿霉素、P为顺铂)方案全身化疗46例II~IV期卵巢癌患者,5年生存率为39.0%,本文用CAP或VAP(V为长春新碱)方案,其中环磷酰胺、阿霉素及长春新碱全身化疗,而顺铂经腹腔化疗,6/12例III期患者其5年的生存率为50.0%。表2例1、3、6经腹腔注入

顺铂1小时,组织铂总浓度比血清升高17.3~199.3倍,化疗5~9个疗程后6~7周血清铂总浓度恢复正常,而组织仍呈高浓度分布,例2院外术后顺铂全身化疗9个疗程肿瘤复发,血铂浓度明显升高,而组织浓度未测出,这些结果提示顺铂腹腔化疗能较有效地发挥顺铂抗肿瘤效应。

一般不主张于术后体力尚未恢复时作化疗以及在大量腹水情况下行手术,但作者认为术后残留肿瘤对化疗药物更敏感,先化疗控制腹水手术,患者往往失去手术机会便死亡,权衡利弊,本文25例中有33次为术后立即顺铂腹腔化疗,其中有9例在大量腹水的情况下行手术,均不影响伤口愈合和肛门排气,亦无1例于近期内发现腹水复发,从而挽救了一些垂危病人。

自70年代中期VAC方案和80年代初期的PVB方案问世后,使过去认为几乎没有治疗希望的卵巢内胚窦瘤,成为目前疗效较佳的卵巢恶性肿瘤。本文5例卵巢内胚窦瘤晚期患者,应用顺铂腹腔化疗,同时用长春新碱、更生霉素或平阳霉素全身化疗,连续检测AFP监护,其中2例无瘤生存分别为60个月和63个月,黄惠芳^[4]等报道7例内胚窦瘤的年轻患者,采用保留生育功能的手术治疗,存活6例,本文5例内胚窦瘤患者均为未婚青少年,虽然腹腔肿瘤广泛转移,但未累及子宫和对侧卵巢,因此,2例作保留生育功能手术,其中1例无瘤生存63个月,月经正常,另1例12岁患者化疗中月经初潮,本组资料提示临床期别并不能作为盆腔器官去留的依据。

顺铂具有积蓄中毒的特性,表1显示1例病人每疗程应用顺铂100mg腹腔化疗,疗程间隔3周,累积量500mg以下,血铂浓度不因剂量增加而升高,500mg以上则明显升高,疗程间隔5~7周,血铂浓度接近正常,因此,应用顺铂总量500mg时,疗程间隔3周改为5~7周,或用其他药物全身化疗交替应用,文献报道^[5]顺铂全身化疗致命的中毒反应多发生于累积量超过880mg,本文5例顺铂总

量超过1000mg均未发生严重毒性,作者认为顺铂腹腔化疗同时静脉注射硫代硫酸钠、水化、3%高渗盐水的应用并适量补充钙、镁,及时纠正电解质紊乱,并连续检测血铂浓度,就能有效防治顺铂导致的全身毒性情况,但顺铂致严重呕吐问题尚未解决。

Wilia ME等提出顺铂腹腔化疗合并肠粘连梗阻值得关注,本资料研究初期,顺铂100mg加生理盐水200ml腹腔化疗,1例患者第7、8疗程先后2次发生部分肠梗阻,作者认为可能与顺铂稀释的浓度高有关,后来生理盐水由200ml改为400ml来稀释,晚期8例患者经顺铂腹腔化疗6~8疗程第2次剖腹探查或行肿瘤细胞灭减术均未发现肠粘连,随访5~6年的患者未出现肠粘连梗阻症状。

本文3例患者术后做化疗多个疗程,发生肿瘤转移(即肺部转移2例,左侧颈后淋巴结转移1例),但临床、B超及CT检查均未发现盆腹腔肿瘤转移,提示顺铂腹腔化疗同时选用全身化疗用药、剂量和疗程等问题值得深入研究。

参 考 文 献

1. William E, et al. Intraperitoneal chemotherapy for advanced ovarian cancer. *AM J Obstet-Gynecol* 1985; 152:474
2. Sekiya S, et al. Comparison of the intraperitoneal and intravenous routes of cisplatin administration in an advanced ovarian cancer of the rat. *AM. J Obstet Gynecol* 1985; 153:106
3. Davidson IVG, et al. Long-term Survival of the Chemotherapy with Cisplatin, adriamycin and Cyclophosphamide for Carcinoma of the Ovary 1990; 2:206
4. 黄惠芳,等.对卵巢恶性生殖细胞瘤患者保留生育机能的治疗—附28例分析. *中华妇产科杂志* 1990; 25(3):152
5. 肖林生译.顺铂的药理作用和晚期卵巢癌治疗中的应用. *国外医学妇产科分册* 1984; 11(4):204

(1992-01-04收稿 1992-05-08修回)

(下转第6页)

THE STUDY ON CORNEAL GRAFT AND CORNEAL REFRACTIVE SURGERY

Chen Jiaqi Liu Zuguo

(Eye Hospital of Zhongshan Ophthalmic Center)

Corneal disease is one of the most common cause of blind diseases. Corneal graft is the only method to recover patient's vision as cornea being opacity, also an important modality of treatment for serious corneal diseases. Cornea take up three fourth of refractive power of eye. The study on corneal refractive surgery have been showing broad prospect.

Key words keratoplasty; eye; refraction treatment; research

(上接第80页)

INTRAPERITONEAL CISPLATIN AS MAIN CHEMOTHERAPEUTIC MEASURE IN THE TREATMENT OF OVARIAN CANCER

Zhao Yunying Lu Yongheng

(Department of Obstetrics-Gynecology, Third Affiliated Hospital)

Xian Hanlong

(Department of Central Experiment)

From 4, 1985 to 8, 1991, twenty-five cases of ovarian cancer were treated with intraperitoneal cisplatin as the main chemotherapeutic measure combined with two or three kinds of systemic chemotherapeutic agents.

Sixteen late stage cases, in which eight received second-look laparotomy, six cases negative, two cases positive, nine early stage cases, following rate was 96.0%, among twenty stage III cases the 5-year actuarial survival rate was 50.0%, there was six deaths (24.0%). In the total of 167 chemotherapeutic courses, 26 were deterred because of toxic reactions (15.6%).

Seven cases received serum and peritoneal tissue platinum total concentration monitoring, showing a rapid increase and persistent high concentrations in the tissues. Toxic manifestations may appear if the accumulating dosage of platinum exceeds 500mg. Hydration and administration of intra venous hypertonic saline and sodium thiosulfate may alleviate the systemic toxic symptoms and signs.

Key words cisplatin intraperitoneal; chemotherapy; serum; tissueplatinum total concentration.