

· 临床研究 ·

不同铂类联合紫杉烷在妇科恶性肿瘤化疗中的毒副反应对比分析

孙欣欣, 黄冬梅, 刘玉玲

(郑州大学第二附属医院妇产科, 河南郑州 450014)

摘要:目的 通过奈达铂/紫杉烷与奥沙利铂/紫杉烷、卡铂/紫杉烷联合在妇科恶性肿瘤化疗方案的对比, 了解奈达铂在妇科肿瘤联合化疗中的毒副反应。方法 选取 2010 年 1 月至 2011 年 10 月本院收治妇科恶性肿瘤患者 133 例, 给予奈达铂/紫杉烷、奥沙利铂/紫杉烷、卡铂/紫杉烷联合化疗方案治疗, 回顾性对比分析 3 组化疗方案引起的毒副反应。结果 奈达铂组和卡铂组在血红蛋白降低、白细胞降低及肝功损伤方面低于奥沙利铂组, 但差异无统计学意义($P>0.05$), 中性粒细胞降低低于奥沙利铂组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 奈达铂组血小板降低高于卡铂组(41.49%和 34.35%), 差异无统计学意义($P>0.05$)。卡铂组中 1 例患者因Ⅳ度骨髓抑制致感染未能控制而死亡; 奈达铂组胃肠道反应低于奥沙利铂组和卡铂组, 差异无统计学意义($P>0.05$); 奈达铂组中无过敏、肾功能损伤、发热发生, 少部分轻度肝功能损伤和神经感觉异常。结论 奈达铂为新一代有效的广谱抗肿瘤药物, 其联合化疗的毒副反应以骨髓抑制和胃肠道反应为主, 和奥沙利铂、卡铂的比较差异无统计学意义, 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; 联合化疗; 毒副反应

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.23.015

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)23-2383-03

Comparative study of toxicity of chemotherapy regimen containing platinum combined with taxanes in patients with gynecological neoplasms

Sun Xinxin, Huang Dongmei, Liu Yuling

(Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450014, China)

Abstract: **Objective** Through comparing nedaplatin/taxane with oxaliplatin/taxane and carboplatin/taxane combination chemotherapy to understand the toxicity of nedaplatin combined chemotherapy regimen in patients with gynecological neoplasms. **Methods** From Jan. 2010 to Oct. 2011, 133 patients with gynecological neoplasms were given chemotherapy regimen containing nedaplatin/taxane or oxaliplatin/taxane or carboplatin/taxane. A comparative study of toxicity was made then among the three groups retrospectively. **Results** Nedaplatin group was lower than the oxaliplatin group in hemoglobin decrease, leukopenia, neutropenia with no statistical differences except for neutropenia, and also lower than carboplatin group with all no statistical differences($P>0.05$). Nedaplatin group was higher than the oxaliplatin group in thrombopenia(41.49%, 29.52%), with statistical differences, and higher than carboplatin group(41.49%, 34.35%), with no statistical differences($P>0.05$). One patient was dead because of 4 grade myelosuppression induced infection. In nedaplatin group there was lower incidence in gastrointestinal toxicity than oxaliplatin group and carboplatin group with no statistical differences($P>0.05$). There was no anaphylaxis, nephrotoxicity, fever appeared in nedaplatin group and a few patients had mild hepatic toxicity and neurotoxicity. **Conclusion** As a new generation anticancer drug, the main toxicity of nedaplatin was myelosuppression and gastrointestinal toxicity. There were no obvious differences in toxicity between nedaplatin and oxaliplatin, carboplatin in combined chemotherapy. Either can be selected according to the patient's specific clinical situation.

Key words: gynecological neoplasm; nedaplatin; oxaliplatin; carboplatin; combined chemotherapy; 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的预后。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安全性仍需进一步验证。现回顾分析自 2010 年 1 月至 2011 年 10 月在本院妇产科恶性肿瘤治疗中给予奈达铂或奥沙利铂、卡铂联合紫杉烷静脉化疗 133 例患者, 就不同铂类化疗所引起的毒副反应做对比分析, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 1 月至 2011 年 10 月本院收治的 133 例晚期或复发性妇科肿瘤患者, 均经手术病理组织学检查或腹水穿刺病理学检查确诊复发的完整病例。年龄 28~80 岁, 平均 49 岁。其中宫颈癌 66 例、卵巢癌 45 例、外阴癌 1 例、子宫内膜癌 17 例、输卵管癌 2 例、原发腹膜癌 1 例、子宫内膜

癌肉瘤和卵巢癌并发 1 例。初治 123 例, 其中Ⅱ期 47 例、Ⅲ期 55 例、Ⅳ期 21 例(均是低分化癌); 复发转移未控者 10 例(未分期)。患者的全身状况 Karnofsky 评分超过 70 分。紫杉烷联合铂类方案化疗的 133 例妇科恶性肿瘤患者, 共化疗 330 例次, 分为 3 组。紫杉烷联合奈达铂的患者 41 例, 共 94 例次, 年龄 31~80 岁, 中位年龄 47 岁, 其中宫颈癌 19 例、卵巢癌 17 例、子宫内膜癌 3 例、输卵管癌 1 例、子宫内膜癌肉瘤和卵巢癌并发 1 例, 化疗 1~6 个疗程, 中位数为 2 个疗程。紫杉烷联合奥沙利铂的患者 44 例, 共 105 例次, 年龄 35~73 岁, 中位年龄 45 岁, 其中宫颈癌 24 例、卵巢癌 14 例、子宫内膜癌 6 例, 化疗 1~6 个疗程, 中位数为 3 个疗程。紫杉烷联合卡铂的患者 48 例, 共 131 例次, 年龄 28~69 岁, 中位年龄 46 岁, 宫颈癌 23 例、卵巢癌 14 例、子宫内膜癌 8 例、外阴癌 1 例、输卵管癌 1 例、原发腹膜腺癌 1 例, 化疗 1~6 个疗程, 中位数为 3 个疗程。

表 1 3 组患者不良反应的比较

毒性反应	奈达铂组(<i>n</i> =94)							奥沙利铂组(<i>n</i> =105)							卡铂组(<i>n</i> =131)						
	0	I	II	III	IV	总发生率	III、IV发生率	0	I	II	III	IV	总发生率	III、IV发生率	0	I	II	III	IV	总发生率	III、IV发生率
血红蛋白降低	38	49	5	2	0	0.595 7	0.021 3	32	59	11	3	0	0.695 2	0.028 6	50	63	12	5	1	0.618 3	0.045 8
白细胞降低	30	32	17	15	0	0.680 9	0.159 6	22	34	24	21	4	0.790 5	0.238 1	32	38	31	25	5	0.755 7	0.229 0
中性粒细胞	25	23	27	13	6	0.734 0	0.202 1	16	35	27	18	9	0.847 6	0.257 1	27	34	27	13	6	0.747 7	0.177 6
血小板减少	55	22	8	7	2	0.414 9	0.095 7	74	20	8	2	1	0.295 2	0.028 6	86	31	10	3	1	0.343 5	0.030 5
过敏	94	0	0	0	0	0.000 0	0.000 0	105	0	0	0	0	0.000 0	0.000 0	128	2	0	1	0	0.022 9	0.007 6
发热	90	0	0	0	0	0.000 0	0.000 0	98	7	0	0	0	0.066 7	0.000 0	124	7	0	0	0	0.053 4	0.000 0
皮疹	89	4	1	0	0	0.053 2	0.000 0	96	6	3	0	0	0.085 7	0.000 0	121	8	2	0	0	0.076 3	0.000 0
脱发	0	61	30	3	0	1.000 0	0.031 9	0	58	44	3	0	1.000 0	0.028 6	0	63	64	4	0	1.000 0	0.030 5
腹泻	92	2	0	0	0	0.021 3	0.000 0	101	4	0	0	0	0.038 1	0.000 0	126	5	0	0	0	0.038 2	0.000 0
神经感觉异常	88	6	0	0	0	0.063 8	0.000 0	83	20	2	0	0	0.209 5	0.000 0	120	11	0	0	0	0.084 0	0.000 0
恶心呕吐	35	39	15	5	0	0.627 7	0.053 2	30	39	28	8	0	0.714 3	0.076 2	40	42	37	12	0	0.694 7	0.091 6
肾功损伤	94	0	0	0	0	0.000 0	0.000 0	105	0	0	0	0	0.000 0	0.000 0	131	0	0	0	0	0.000 0	0.000 0
肝功损伤	80	9	5	0	0	0.148 9	0.000 0	84	12	7	2	0	0.200 0	0.019 0	107	14	9	1	0	0.183 2	0.007 6

表 2 3 组间比较 *P* 值

组间比较	血红蛋白	白细胞	中性粒细胞	血小板	发热*	皮疹	腹泻*	神经感觉异常	恶心呕吐	肝功
奈达铂组/奥沙利铂组	0.14	0.07	0.04	0.08	0.03	0.37	0.78	0.003	0.19	0.34
奈达铂组/卡铂组	0.73	0.21	0.82	0.27	0.06	0.49	0.74	0.57	0.29	0.50

* 为连续性校正后的结果。

1.2 治疗方法 紫杉烷/铂类方案:紫杉醇 135~175 mg/m² (d₁)/多西紫杉醇 75 mg/m² (d₁),卡铂 300~400 mg/m² (d₂)或奥沙利铂 130 mg/m² (d₂)或奈达铂 80~100 mg/m² (d₂),均为全身静脉化疗,21~28 d 为 1 疗程。第 1 天紫杉醇 135~175 mg/m²,先将 30 mg 紫杉醇加入 100 mL 0.9%氯化钠注射液配置,用专用输液器缓慢静脉滴注 30 min,观察无明显反应后,将剩余紫杉醇加入 500 mL 0.9%氯化钠注射液配置,3 h 滴完。用紫杉醇化疗前 30 min 给予地塞米松 20 mg 静脉推注、苯海拉明 40 mg 肌肉注射、西米替丁 300 mg 静脉推注,预防过敏反应发生。紫杉醇滴注全程心电监护,每隔 15~30 min 测血压、心率、呼吸 1 次,化疗前、后均静脉推注托烷司琼 5 mg。多西紫杉醇用法同紫杉醇。第 2 天或卡铂 300~400 mg/m² 或奥沙利铂 130 mg/m² 或奈达铂 80~100 mg/m² 静脉滴注,铂类药物静脉滴注前、后均静脉推注托烷司琼 5 mg。治疗最短 1 个疗程,最长 8 个疗程。

1.3 观察指标 每次化疗前、化疗后第 7、14 天抽血化验血常规、肝肾功能;化疗前、化疗后第 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、化疗后第 3、7、14、21 天评价周围神经感觉异常情况。

1.4 评价标准 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。

1.5 统计学处理 毒副反应的比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

3 组所有患者均可评价不良反应(表 1),各组间比较 *P* 值见表 2。奈达铂组和卡铂组血红蛋白降低、白细胞降低及肝功损伤低于奥沙利铂组,差异无统计学意义($P>0.05$),中性粒细胞降低低于奥沙利铂组,差异有统计学意义($P<0.05$);奈达铂组血小板降低高于卡铂组(41.49%和 34.35%),差异无统计学意义($P>0.05$)。卡铂组中 1 例患者因Ⅳ度骨髓抑制

致感染未能控制而死亡;奈达铂组胃肠道反应低于奥沙利铂组和卡铂组,差异无统计学意义($P>0.05$);奈达铂组中无过敏、肾功能损伤、发热发生,少部分轻度肝功能损伤和神经感觉异常。奈达铂组和奥沙利铂组未见过敏反应发生,卡铂组有 3 例过敏发生;由于骨髓抑制引起发热奥沙利铂组和卡铂组均有 7 例发生,奈达铂组未见发生;3 组均未发现肾功能损伤;由化疗引起皮疹、腹泻、肝功能受损 3 组有少部分病例发生;神经感觉异常卡铂组最高,3 组脱发发生率 100%,但无Ⅳ度脱发发生。

3 讨 论

1967 年美国密西根州立大学教授 Rosenbery 等发现顺铂具有抗癌活性,揭开了铂类药物在癌症化疗中的新篇章。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,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,但有严重的毒副作用,包括肾、胃肠、耳及神经毒性,并会产生肿瘤细胞耐药性。为克服顺铂的这些问题,新的铂类药物不断地被开发出来。卡铂的作用机制和顺铂相同,其化学稳定性好,溶解度比顺铂高 16 倍,适用于同类肿瘤^[1]。但与顺铂交叉耐药(交叉度 90%)。卡铂的不良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,肾毒性和胃肠道不良反应较低。奥沙利铂是第 1 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的差别。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^[2-3]。

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 G₂ 期和 M 期,诱导细胞凋亡。是目前惟一能控制癌细胞生长的植物药^[4]。文献报道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、脱发多见^[5]。

临床宫颈癌的治疗中,术前辅助化疗可改善肿瘤的宫旁浸润,有利于肿瘤的完整切除,降低肿瘤细胞的活力,降低复发率。铂类单药或铂类/紫杉烷联合的新辅助化疗方案可能是宫颈癌化疗的有效方案。IB₂~ⅣA 期宫颈癌患者接受以铂类药物为基础的同步放化疗,其预后优于单用放疗者,对于复发或转移宫颈癌铂类联合其他药物化疗比铂类单药化疗效果好^[6]。卵巢癌对铂类药物的一线化疗反应较高,可达 60%~80%,但复发率亦较高。对于复发性卵巢癌目前仍主张铂类敏感者选用含有铂类药物的化疗方案,联合用药优于铂类单药,而铂类耐药的复发性卵巢癌则建议选用非铂类药物^[7-8]。子宫内膜癌的化疗近年来成为晚期或复发病例及特殊类型子宫内膜癌综合治疗的重要组成部分,与手术或放疗联合应用,可降低局部复发,提高晚期患者的生存期。目前认为,含有铂类药物的联合化疗要优于单药铂类治疗晚期或复发子宫内膜癌^[9]。综上,铂类/紫杉烷联合化疗已在妇科得到广泛认可,但铂类药物的应用仍存在毒副反应重等很多问题,新的铂类药物的开发朝低毒、高效、广谱的趋势发展。

本研究中观察的奈达铂/紫杉烷化疗不良反应以骨髓抑制及胃肠道反应、脱发明显与文献报道的主要不良反应结果一致^[10],与奥沙利铂组和卡铂组的比较差异无统计学意义。本文卡铂组的Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制发生率为 48.2%,与文献[8-12]报道卡铂/紫杉醇化疗的Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制发生率 45.9%相近,本研究奈达铂组的Ⅲ~Ⅳ度骨髓抑制发生率 47.9%,与卡铂组相比差异无统计学意义。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。过敏反应未在奈达铂组和奥沙利铂组发生,2 例患者对卡铂轻度过敏,主要表现为皮肤瘙痒、红色斑疹、心悸、呼吸困难,及时抗过敏治疗后症状消失缓解,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 1 例发生严重肝肾功能损害,可能与样本量小有关^[13]。患者骨髓抑制一般于化疗后 3~7 d 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^[14]。胃肠道反应大多于应用铂类后 1~3 d 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 2~3 d 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^[15]。

本研究首次对不同铂类联合紫杉烷在妇科恶性肿瘤化疗中的毒副反应进行了对比,结果表明,奈达铂、奥沙利铂、卡铂联合紫杉烷的化疗都以骨髓抑制和胃肠道反应为主,但各有侧重,奈达铂组的血红蛋白降低、白细胞降低、中性粒细胞降低低于奥沙利铂组和卡铂组,血小板的降低高于奥沙利铂组和卡铂组,但差异无统计学意义,过敏、发热、皮疹的发生更少见,神经毒性较奥沙利铂重,胃肠道反应差异无统计学意义。总的来说都是高效、低毒、易耐受的方案。奈达铂为新一代有效的广谱抗肿瘤药物,临床上化疗方案的选择,可根据患者的具体情况(比如患者对不同化疗毒副反应的耐受能力、经济承担能力)进行,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] Petignat P. Ovarian cancer from therapy: study results

from university hospital-in the area of ovarian cancer therapy published[J]. *Clinical Trials Week*, 2007, 11(2): 66-75.

- [2] 叶瑞萍,杨扬. 铂类抗肿瘤药物研究进展[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2008, 35(9): 674-677.
- [3] Gamelin L, Boisdrou-Celle M, More IA, et al. Oxaliplatin neurotoxicity[J]. *Bull Cancer*, 2006, 93(1): 17-22.
- [4] Latorre A, De Lena M, Catino A, et al. Epithelial ovarian cancer second and third line chemotherapy[J]. *Int J Oncol*, 2002, 21(1): 179-186.
- [5] Rowinsky EK, Eisenhaucr EA, Chaudhry V, et al. Clinical foxicities encountered with paclitaxel[J]. *Sem Oncol*, 1993, 20(4): 1-15.
- [6] Long HJ, Laack NN, Gostout BS. Prevention, diagnosis, and treatment of cervical cancer[J]. *Mayo Clin Proc*, 2007, 82(12): 1566-1574.
- [7] Salzberg M, Thurlimann B, Bonnefois H, et al. Current concepts of treatment strategies in advaned or recurrent ovarian cancer[J]. *Oncology*, 2005, 68(4-6): 293-298.
- [8] 沈铿. 卵巢癌化学治疗的发展和挑战[J]. *中国妇产科临床*, 2002, 3(5): 3-7.
- [9] Aoki Y, Watanabe M, Amikura T, et al. Adjuvant chemotherapy as treatment of high-risk stage I and II endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 94(2): 333-339.
- [10] Koshiyama M, Kinezaki M, Uchida T, et al. Chemosensitivity testing of anovel platinum analog, nedaplatin(254-S), in human gynecological carcinomas: a comparison with cisplatin[J]. *Anticancer Res*, 2005, 25(6): 4499-4502.
- [11] 宋坤,孔北华. 卵巢上皮性癌治疗的随机对照临床试验研究进展[J]. *中国实用妇科与产科杂志* 2007, 16(1): 17-21.
- [12] 吴鸣,沈铿,郎景和,等. Ⅲ期卵巢上皮性癌临床和预后因素分析[J]. *中华医学杂志*, 2005, 85(20): 1406-1409.
- [13] Kawai Y, Taniuchi S, Okahara S, et al. Relationship between cisplatin or nedaplatin induced nephrotoxicity and renal accumulation[J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(8): 1385-1388.
- [14] 刘建军,崔林,张志胜. 重组人粒细胞集落刺激因子对化疗后粒细胞下降的疗效观察[J]. *肿瘤研究与临床*, 2006, 18(12): 848-849.
- [15] Jamieson SMF, Liu J, Connor B, et al. Oxaliplatin causes selective atrophy of a subpopulation of dorsal root ganglion neurons without inducing cell loss[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2005, 56(4): 391-399.

(收稿日期:2011-10-09 修回日期:2012-01-06)