

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.02.020

卡铂及5-氟尿嘧啶用于Ⅲ~Ⅳ期卵巢癌 腹腔热灌注化疗临床研究*

甄生华¹, 梁 赅²

(1. 湖北省荆州市监利县人民医院肿瘤科, 湖北 荆州 433300; 2. 湖北省肿瘤医院肿瘤科, 湖北 武汉 430079)

摘要:目的 探讨卡铂、5-氟尿嘧啶用于Ⅲ~Ⅳ期卵巢癌腹腔热灌注化疗的临床疗效。方法 选取荆州市监利县人民医院2016年1月至2017年12月收治的卵巢癌患者92例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各46例。两组患者均于肿瘤细胞减灭术后立即、术后第3天、第5天分别予腹腔热灌注1h,观察组患者用卡铂注射液联合5-氟尿嘧啶注射液,对照组患者用氟尿嘧啶注射液。术后2周予以6个疗程静脉化疗(紫杉醇+奈达铂)。随访至2018年8月。结果 两组术后腹胀持续时间、肛门排气时间与发热情况无显著差异($P>0.05$);观察组与对照组患者的腹腔积液总有效率分别为95.65%和91.30%,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组血清CA125总有效率为93.48%,高于对照组的78.26%($P<0.05$);两组胃肠道反应、骨髓抑制、肝功能受损、肾功能受损的Ⅰ~Ⅱ级发生率与Ⅲ~Ⅳ级发生率无显著差异($P>0.05$);观察组与对照组分别有2例、3例失访;观察组患者的生存时间为(18.18±5.01)个月,与对照组患者的(17.39±5.36)个月相当($P>0.05$);观察组患者的生存率为61.36%(27/44),与对照组患者的51.16%(22/43)相当($P>0.05$)。结论 术后卡铂+5-氟尿嘧啶腹腔热灌注化疗联合静脉化疗治疗Ⅲ~Ⅳ期卵巢癌的近期疗效优于单纯5-氟尿嘧啶腹腔热灌注化疗联合静脉化疗,且不会明显增加毒副作用,可供Ⅲ~Ⅳ期卵巢癌治疗选用。

关键词:卡铂;5-氟尿嘧啶;卵巢癌;腹腔热灌注化疗;腹腔积液

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)02-0061-03

Carboplatin and 5-Fluorouracil in Treating Stage III-IV Ovarian Cancer with Peritoneal Hyperthermic Perfusion Chemotherapy

ZHEN Shenghua¹, LIANG Gai²

(1. Department of Oncology, Jingzhou Jianli People's Hospital, Jingzhou, Hubei, China 433300; 2. Department of Oncology, Hubei Cancer Hospital, Wuhan, Hubei, China 430079)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of carboplatin and 5-fluorouracil in the treatment of stage III-IV ovarian cancer with peritoneal hyperthermic perfusion chemotherapy. **Methods** A total of 92 patients with ovarian cancer admitted to the hospital from January 2016 to December 2017 were divided into the observation group and the control group according to the random number table method, 46 cases in each group. Both groups were given peritoneal hyperthermic perfusion for 1 h at immediately after tumor cytoreductive surgery, 3 d and 5 d after surgery, respectively. The observation group was given carboplatin combined with 5-fluorouracil, and the control group was given 5-fluorouracil. Six courses of intravenous chemotherapy (paclitaxel + nedaplatin) were given 2 weeks after surgery. The patients were followed until August 2018. **Results** There was no significant difference in the duration of abdominal distension, anal exhaust time and fever between the two groups ($P > 0.05$). The total effective rate of ascites in the observation group and the control group were 95.65% and 91.30%, respectively, and the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). The total effective rate of serum CA125 in the observation group was 93.48%, which was higher than 78.26% in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of stage I-II and stage III-IV in the gastrointestinal reaction, myelosuppression, impaired liver function and impaired renal function between the two groups ($P > 0.05$). There were 2 cases and 3 cases lost in the observation group and the control group respectively. The survival time of the observation group was (18.18±5.01) months and the control group (17.39±5.36) months, the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). The survival rate of the observation group was 61.36% (27/44), and the survival rate of the control group was 51.16% (22/43), the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** The short-term efficacy of postoperative carboplatin + 5-fluorouracil peritoneal hyperthermic perfusion chemotherapy combined with intravenous chemotherapy in the treatment of stage III-IV ovarian cancer is superior to 5-fluorouracil peritoneal hyperthermic perfusion chemotherapy combined with intravenous chemotherapy. It will not significantly increase toxic and side effects, which is suitable for the treatment of stage III-IV ovarian cancer.

Key words: carboplatin; 5-fluorouracil; ovarian cancer; peritoneal hyperthermic perfusion chemotherapy; ascites

卵巢癌为女性常见恶性肿瘤,发病日趋年轻化,多数患者确诊时已属晚期,5年生存率仅约20%^[1]。卵巢癌首要治疗方法为手术治疗,但Ⅲ~Ⅳ期患者腹腔内往往已发生广泛转移,肿瘤细胞减灭术后仍会有残余病

*基金项目:湖北省卫生和计划生育委员会西医类重点项目[WJ2015MA022]。

第一作者:甄生华,男,硕士研究生,主治医师,研究方向为肿瘤放疗化疗,(电子信箱)hnxm1001@sina.com。

灶,复发率较高。静脉化学治疗(简称化疗)为术后强化治疗手段,但受到血液-腹膜屏障的限制,往往难以达到腹腔内药物浓度^[2]。腹腔热灌注化疗可对肿瘤进行局部加温,杀灭肿瘤细胞的同时而不损伤正常组织。腹腔热灌注化疗联合静脉化疗在卵巢癌患者的治疗中收效良好^[3],为一种新兴辅助治疗手段。腹腔热灌注化疗使用的药物方案不同,效果也有一定差异^[4]。目前,腹腔热灌注化疗以5-氟尿嘧啶较常用,采用卡铂+5-氟尿嘧啶进行腹腔热灌注化疗可进一步提高疗效^[5]。本研究中探讨了卡铂、5-氟尿嘧啶用于卵巢癌腹腔热灌注化疗治疗Ⅲ~Ⅳ期卵巢癌的临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经病理确诊为卵巢癌;行肿瘤细胞减灭术;临床分期Ⅲ~Ⅳ期;符合医学伦理学原则,患者签署知情同意书。

排除标准:术前血常规、心电图、肝肾功能检查异常;对本研究使用药物过敏;术前有化疗治疗史;合并其他部位肿瘤;同时参加其他临床试验。

病例选择与分组:选取荆州市监利县人民医院2016年1月至2017年12月收治的卵巢癌患者92例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各46例。观察组患者年龄38~73岁,平均(49.35±8.58)岁;Ⅲ期26例,Ⅳ期20例;浆液性腺癌29例,黏液性腺癌17例。对照组患者年龄40~71岁,平均(51.63±7.98)岁;Ⅲ期28例,Ⅳ期18例;浆液性腺癌27例,黏液性腺癌19例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

两组患者均于肿瘤细胞减灭术关闭腹膜前在下腹部和盆腔各留置硅胶引流管2根,固定于皮肤上。术后立即、术后第3天、术后第5天分别予腹腔热灌注1h。观察组化疗方案为卡铂注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字H10920028,规格为每支0.1g)200~300mg+氟尿嘧啶注射液(天津金耀药业有限公司,国药准字H12020959,规格为每支10mL:0.25g)1000~1500mg,对照组化疗方案为氟尿嘧啶注射液1500~1750mg,均混合0.9%氯化钠注射液3000mL,加入腹腔热灌注化疗袋中,预热温度43℃,后将腹腔热灌注化疗进出管与盆腹腔进出管相连接,运行机器,出水管暂时关闭,调节进出水量,使腹腔内液体维持在1500~2500mL。灌注结束后,腹腔内液体保留1000mL,6h后打开引流管。完成3次腹腔热灌注后将盆腔及下腹部引流管拔出。于术后2周进行静脉化疗,方案:紫杉醇135~175mg/m²,奈达铂70~100mg/m²,间隔21d,共6个疗程。

1.3 观察指标与疗效判定标准

围术期指标:患者术后腹胀持续时间、肛门排气与发热情况。

腹腔积液疗效评价:参照世界卫生组织标准进行判定。完全缓解(CR),腹腔积液完全消失且持续至少1个月;部分缓解(PR),腹腔积液减少≥50%且至少持续1个月;病情稳定(SD),腹腔积液减少<50%或无明显变化;病情进展(PD),腹腔积液增加。前两者合计为总有效。

血清CA125疗效评价:分别于治疗前、治疗20周后采用血清CA125评价疗效。CR,血清CA125水平降至正常水平且持续至少1个月;PR,血清CA125水平较治疗前降低50%以上且持续至少1个月;SD,血清CA125水平较治疗前降低不足50%或无明显变化;PD,血清CA125水平升高。前两者合计为总有效。

不良反应:参照CTC 3.0不良反应评价表^[6]评估不良反应严重程度,分为0~Ⅳ度,包括胃肠道反应(恶心、呕吐)、骨髓抑制(血红蛋白下降、粒细胞下降、白细胞下降)、肝肾功能损伤、心血管系统不良反应及口腔炎。

随访结果:两组患者均于完成治疗后随访至2018年8月,比较生存时间与总生存率。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计学软件分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以构成比(%)表示,行 χ^2 检验或连续校正 χ^2 检验,等级资料行秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表1至表4。观察组和对照组各有2例、3例失访。观察组患者平均生存时间(18.18±5.01)个月,与对照组患者的(17.39±5.36)个月比较无显著差异($t=0.730, P=0.467>0.05$)。观察组患者的生存率为61.36%(27/44),与对照组的51.16%(22/43)比较无显著差异($\chi^2=0.920, P=0.338>0.05$)。

3 讨论

虽然新型化疗药物不断出现,但卵巢癌病死率依然居高不下^[7]。腹腔热灌注是化疗的重要辅助手段,可大幅提高生存率,明显减少腹腔积液。胡远强等^[8]的研究证实,上皮性卵巢癌术后患者采取顺铂+紫杉醇方案联合腹腔热灌注化疗的效果优于单纯顺铂+紫杉醇化疗。CORTES-GUIRAL等^[9]的研究也证实,顺铂+阿霉素加入灌注液中进行腹腔热灌注化疗,并联合TP方案化疗,5年生存率提高至60%。李成浩等^[10]研究认为,腹腔热灌注化疗将化疗与热疗相结合,发挥协同作用。高温环境可提高肿瘤细胞细胞膜的通透性,使肿瘤组织中

表1 两组患者围术期指标比较[例(%), n = 46]

组别	术后腹胀持续时间		肛门排气时间		发热	
	≥5 d	<5 d	≥3 d	<3 d	有	无
观察组	13(28.26)	33(71.74)	9(19.57)	37(80.43)	39(84.78)	7(15.22)
对照组	8(17.39)	38(82.61)	6(13.04)	40(86.96)	36(78.26)	10(21.74)
χ^2 值	1.543		0.717		0.649	
P 值	0.214		0.397		0.420	

表2 两组患者腹腔积液疗效比较[例(%), n = 46]

组别	CR	PR	SD	PD	总有效
观察组	40(86.96)	4(8.70)	2(4.35)	0(0)	44(95.65)*
对照组	37(80.43)	5(10.87)	4(8.70)	0(0)	42(91.30)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 0.178$, * $P = 0.673 > 0.05$ 。

表3 两组患者血清 CA125 疗效比较[例(%), n = 46]

组别	CR	PR	SD	PD	总有效
观察组	40(86.96)	3(6.52)	3(6.52)	0(0)	43(93.48)*
对照组	30(65.22)	6(13.04)	7(15.22)	3(6.52)	36(78.26)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 4.390$, * $P = 0.036 < 0.05$ 。

表4 两组患者不良反应发生情况比较(例)

毒副反应	观察组		对照组		Z 值	P 值
	I~II度	III~IV度	I~II度	III~IV度		
胃肠道反应	28	0	22	2	0.708	0.400
骨髓抑制	38	7	36	3	3.423	0.064
肝功能受损	19	0	15	2	0.183	0.669
肾功能受损	7	0	6	0	0.090	0.765
心血管系统	2	0	2	0	0.261	0.609
口腔炎	30	2	26	1	0.756	0.385

有效药物浓度提高,杀灭术后残留的微小病灶。同时,热疗可增加组织血供,使化疗药物在受热局部积聚,使化疗药物的敏感性提高^[11]。

本研究结果显示,两组患者围术期的指标相当,观察组血清 CA125 疗效高于对照组,提示两组方案均可有效减少腹腔积液,但卡铂 + 5 - 氟尿嘧啶的腹腔热灌注化疗更利于肿瘤抑制。5 - 氟尿嘧啶为抗肿瘤代谢药物,会在体内转化为氟尿嘧啶脱氧核苷酸,与胸腺嘧啶合成酶结合,干扰 DNA 合成,抑制肿瘤细胞生长^[12]。卡铂为周期非特异性药物,通过抑制 DNA 合成而抑制肿瘤细胞进展^[13]。5 - 氟尿嘧啶 + 卡铂分别从肿瘤周期及肿瘤代谢 2 个途径抑制肿瘤进展,使得肿瘤总有效率获得明显提高。

两组随访生存时间和生存率的差异均不明显,提示两组不同的腹腔热灌注化疗方案对患者远期生存的影响相当,推测与部分患者对铂类耐药及随访时间仍较短有关,有待进一步证实。两组的毒副反应发生率无明显差异,原因在于卡铂不会直接进入体循环,故对消化道及肾脏的损害较轻。但本研究缺乏长期随访,未能明确

卡铂 + 5 - 氟尿嘧啶腹腔热灌注化疗联合静脉化疗的远期生存优势,仍有待进一步探讨。

综上所述,卵巢癌患者术后采用卡铂 + 5 - 氟尿嘧啶腹腔热灌注化疗联合静脉化疗疗效良好,且毒副反应未见增加,是 III ~ IV 期卵巢癌的理想治疗方案。

参考文献:

- [1] 张洁,王晓慧,张苗,等. 56例复发性卵巢癌无瘤生存期影响因素及治疗后预后分析[J]. 实用妇产科杂志,2016,32(5):354-357.
- [2] 热孜婉古丽·吾布力,刘晓婉,韩莉莉,等. 腹腔镜和开腹手术治疗早期卵巢癌的临床分析及其对机体免疫功能的影响[J]. 结直肠肛门外科,2017,23(s1):36-38.
- [3] 娄雪玲,张丽丽,王巧红,等. 先期化疗联合术后腹腔热灌注化疗治疗晚期卵巢癌疗效观察[J]. 中国现代医学杂志,2015,25(11):80-82.
- [4] 李思瑾,张莘,徐国才,等. 上皮性卵巢癌的病理类型与术后紫杉醇联合铂类化疗疗效以及预后的关系[J]. 广东医学,2017,38(17):2645-2648.
- [5] MAGGE D, RAMALINGAM L, SHUAI Y, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion as a component of multimodality therapy for ovarian and primary peritoneal cancer[J]. J Surg Oncol,2017,116(3):320-328.
- [6] 王建新. 铂耐药复发卵巢癌经验用药与三磷酸腺苷-肿瘤体外药敏试验指导下用药的对比研究[J]. 中国药房,2016,27(17):2394-2397.
- [7] 陈曦,诸一鸣,张平,等. 贝伐单抗联合 TP 方案治疗铂类化疗复发卵巢癌的临床疗效及安全性分析[J]. 中国生化药物杂志,2017,37(6):366-368.
- [8] 胡远强,张永波,王华,等. 多西他赛联合卡铂与紫杉醇联合顺铂治疗晚期卵巢癌的疗效和安全性比较[J]. 中国药房,2016,27(24):3353-3356.
- [9] CORTES-GUIRAL D, ELIAS D, CASCALES-CAMPOS PA, et al. Second-look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with colorectal cancer at high risk of peritoneal carcinomatosis: Does it really save lives? [J]. World J Gastroenterol,2017,23(3):377-381.
- [10] 李成浩,李鹏. 恒温热循环腹腔灌注化疗对卵巢癌伴腹腔积液患者相关肿瘤标志物及预后影响[J]. 临床军医杂志,2017,45(8):848-850.
- [11] 李斌,张波. 腹腔热化疗治疗卵巢癌恶性腹水的临床研究[J]. 中国医师杂志,2015,17(11):1735-1736.
- [12] 曾慧,康萍,刘静,等. 卵巢癌患者术后不同辅助化疗的临床疗效及其对血清肿瘤标志物的影响[J]. 实用药物与临床,2015,18(10):1181-1185.
- [13] KONSTANTINIDIS IT, LEVINE EA, CHOULIARAS K, et al. Interval between cytoreductions as a marker of tumor biology in selecting patients for repeat cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy[J]. J Surg Oncol,2017,116(6):741-745.

(收稿日期:2019-07-27)