

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.18.045

紫杉醇联合卡铂治疗卵巢癌的临床疗效及对患者血清 CA125、CA199、CEA 水平的影响 *

汪 涛 吕遐智 王 萍 胡 玥 胡传朋

(安徽医科大学附属六安医院肿瘤内科 安徽 六安 237000)

摘要 目的:分析紫杉醇联合卡铂治疗卵巢癌的临床疗效及对患者血清糖类抗原 125(CA125)、糖类抗原 199(CA199)、癌胚抗原(CEA)水平的影响。**方法:**选择我院 2014 年 1 月~2016 年 12 月收治的 41 例卵巢癌患者,按随机数字表法分为对照组(n=20)和研究组(n=21)。对照组给予紫杉醇联合顺铂治疗,研究组给予紫杉醇联合卡铂治疗。比较两组临床疗效,治疗前后血清 CA125、CA199、CEA 水平、卡氏评分的变化,不良反应的发生情况和生存情况。**结果:**治疗后,研究组总有效率显著高于对照组($P<0.05$);两组血清 CA125、CA199 及 CEA 水平均较治疗前明显下降,且研究组低于对照组($P<0.05$);研究组卡氏评分改善率高于对照组($P<0.05$),胃肠道反应、神经毒性损伤、骨髓抑制及血液系统毒性率反应发生率低于对照组($P<0.05$);两组 1 年生存率及中位生存期比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论:**紫杉醇联合卡铂治疗卵巢癌的疗效明显优于紫杉醇联合顺铂治疗,其能够降低患者血清 CA125、CA199 及 CEA 水平,改善患者生活质量。

关键词: 卵巢癌;紫杉醇;卡铂;糖类抗原 125;糖类抗原 199;癌胚抗原

中图分类号:R737.31 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2018)18-3597-04

Curative Effect of Paclitaxel Combined with Carboplatin in the Treatment of Ovarian Cancer and the Effects on the Serum CA125, CA199 and CEA Levels*

WANG Tao, LV Xia-zhi, WANG Ping, HU Yue, HU Chuan-peng

(Department of medical oncology, Lu'an Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Lu'an, Anhui, 237000, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the curative effect of paclitaxel combined with carboplatin in the treatment of ovarian cancer and the effect on the serum carbohydrate antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 199 (CA199) and carcinoembryonic antigen (CEA) levels. **Methods:** 41 cases of ovarian cancer patients admitted in our hospital from January 2014 to January 2016 were selected and divided into the control group (n=20) and the research group (n=21) according to random number table method. The control group was treated by paclitaxel combined with cisplatin, and the research group was treated by paclitaxel combined with carboplatin. Then the curative effect, changes of serum levels of CA125, CA199 and CEA, karst scores before and after treatment, incidence of side effects and survival were compared between two groups. **Results:** After treatment, the total effective rate of research group was higher than that of the control group($P<0.05$). The serum levels of CA125, CA199 and CEA of both groups were decreased than those before treatment, which were obviously lower in the research group than those of the control group ($P<0.05$). The karst score improvement rate of research group was higher than that of the control group ($P<0.05$), while the incidence rates of gastrointestinal reaction, neurotoxic injury, bone marrow inhibition and blood system toxicity in research group were lower than those in the control group ($P<0.05$). No significant difference was found in the 2-year survival rate and median survival time between two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Paclitaxel combined with carboplatin is more effective than paclitaxel combined with cisplatin in the treatment of ovarian cancer, it can effectively reduce the serum levels of CA125, CA199 and CEA, improve the quality of life of patients.

Key words: Ovarian cancer; Paclitaxel; Carboplatin; Saccharide antigen 125; Glycogen antigen 199; Carcinoembryonic antigen

Chinese Library Classification(CLC): R737.31 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)18-3597-04

前言

卵巢癌为卵巢的恶性肿瘤,多数为卵巢原发性癌症,其早期缺乏特异性症状,多伴下腹部不适,无明显腹痛,晚期可出现贫血、消瘦、乏力等症状,是危及女性患者生命健康的主要疾病

之一^[1]。其临床治疗以手术为主,大部分患者术后需辅以化疗,可缩小病灶,姑息病情,但部分患者的疗效不甚理想^[2]。

紫杉醇联合铂类为卵巢癌的标准化疗方案,紫杉醇作用于微管,能够经肿瘤细胞微管聚合作用,抑制癌细胞有丝分裂,发挥抗肿瘤作用^[3]。顺铂为既往常用铂类化合物,其疗效已得到临

* 基金项目:安徽省自然科学基金项目(1508085MH196)

作者简介:汪涛,女,本科,主治医师,研究方向:主要从事肿瘤内科方面研究,电话:13966267979, E-mail: mjgtdg@163.com

(收稿日期:2018-05-31 接受日期:2018-06-24)

床肯定,但副作用明显^[4]。卡铂为铂类第2代抗癌药,抗癌谱和顺铂相似,但其神经毒性及肾毒性远低于顺铂,且胃肠道反应较轻,因此更易于患者接受^[5]。尽管目前紫杉醇联合卡铂治疗卵巢癌的相关报道较多,但缺乏对作用机制的全面报道。

肿瘤标志物是一种来自于恶性肿瘤组织细胞的抗原活性物质,可间接反映恶性肿瘤的演变过程,糖类抗原125(CA125)、糖类抗原199(CA199)、癌胚抗原(CEA)等肿瘤标志物在卵巢癌疗效及预后评估中的价值已得到临床肯定^[6,7]。本研究旨在分析紫杉醇联合卡铂治疗卵巢癌的疗效及对患者血清CA125、CA199、CEA水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择我院2014年1月~2016年12月收治的41例卵巢癌患者,入选标准^[8]:经超声波、细胞学、腹腔镜、肿瘤标志物、病理组织学等检查确诊为卵巢上皮癌;临床分期为III~IV期;影像学有可测病灶;无肿瘤相关出血病史;预计生存期 ≥ 3 个月;卡氏评分 ≥ 70 分;非妊娠或者哺乳阶段。排除标准:继发性或者复发性卵巢癌;化疗禁忌症;肝肾等主要器官明显障碍;术前接受新辅助放化疗;卵巢癌复发或者继发性卵巢癌。

按随机数字表法将所有患者分为对照组($n=20$)和研究组($n=21$)。对照组患者年龄26~68岁,平均56.25岁;FIGO分期:I期4例,II期3例,III期8例,IV期5例;卡氏评分(79.12 ± 7.40)分。研究组患者年龄39~73岁,平均54.33岁;FIGO分期:I期5例,II期2例,III期9例,IV期5例;卡氏评分(77.82 ± 6.31)分。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

均于肿瘤细胞减灭术后2~3周进行化疗,对照组给予紫杉醇联合顺铂化疗,每周期第1天静脉滴注135 mg/m²紫杉醇(规格:5 mL:30g,批号:130912,辰欣药业股份有限公司);每周期第2天静脉滴注75 mg/m²顺铂(规格:50 mL:40 mg,批号:131018,南京制药厂有限公司)。研究组给予紫杉醇联合卡铂治疗,每周期第1天静脉滴注135 mg/m²紫杉醇;每周期第1天静脉滴注300 mg/m²卡铂(规格:10 mL:50 mg,批号:140620,齐鲁制药有限公司)。

21天为1个疗程,两组均接受4~6个疗程4个疗程,期间均进行常规不良反应的防治,于治疗结束时评估疗效。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效评价标准 病灶完全消失,维持时间超过1个月为完全缓解;可见肿瘤病灶缩小超过50%,无新病灶,无其他病灶增大,且维持时间超过1个月为部分缓解;可见肿瘤病灶增大低于25%或者缩小低于50%,无新病灶,且维持时间超过1个月为稳定;可见肿瘤病灶增大超过20%或者可见新发病灶为进展^[9]。

1.3.2 指标检测 于治疗前及治疗结束时采集患者2 mL外周静脉血,选用GFX-105血液分离机(广州富一液体分离技术有限公司)按3000转/分钟分离10分钟,保存于-20℃低温箱中待检。选用化学发光免疫分析法检测血清CA125、CA199及CEA水平,试剂盒来自北京华科泰生物技术公司。

1.3.3 卡氏评分标准 根据患者能否正常活动、生活自理程度、病情,将健康状况分为0~100分,改善:卡氏评分提高在10分以上,稳定:卡氏评分变化在10分以内,降低:卡氏评分减少超过10分^[10]。

1.3.4 安全性评价 用药期间对血常规、肝肾功能等进行定期检查,并依据世界卫生组织拟定的不良反应评价标准评估毒副反应^[11]。

1.3.5 随访情况 两组均予以门诊、电话等方式进行2年随访,以入组日期即为随访起始日期,至随访结束、失访或者死亡为截止日期,记录患者中位生存期及2年生存率。

1.4 统计学分析

数据处理选用SPSS18.0软件进行,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较选用独立样本t检验,计数资料用[(例)%]表示,组间比较比较用 χ^2 检验,采用Kaplan-Meier法分析并绘制生存曲线,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,研究组总有效率为76.19%,较对照组明显升高(45%, $P<0.05$),见表1。

表1 两组临床疗效比较[例(%)]

Table 1 Comparison the clinical efficacy between two groups[n(%)]

Group	n	Complete relief	Partial relief	Stability	Progress	Total effective rate
Control group	20	2(10.00)	7(35.00)	6(30.00)	5(25.00)	9(45.00)
Research group	21	5(23.81)	11(52.38)	3(14.29)	2(9.52)	16(76.19)#

Note: Compared with the control group, # $P<0.05$.

2.2 两组治疗前后血清CA125、CA199及CEA水平比较

治疗前,两组血清CA125、CA199及CEA水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组血清CA125、CA199及CEA水平均较治疗前明显下降,且研究组显著低于对照组($P<0.05$),见2。

2.3 两组卡氏评分改善情况比较

治疗后,研究组卡氏评分改善率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

3 讨论

卵巢癌为女性生殖道的常见恶性肿瘤之一,具有发病隐匿、进展快速、易转移、恶性程度高等特点,多数患者就诊时已

处于中晚期,预后不甚理想^[12]。手术联合术后化疗是卵巢癌的推荐治疗手段,尽管手术能够最大程度的切除原发肿瘤和转移

病灶,但单纯手术难以彻底清除瘤细胞^[13]。化疗为卵巢癌术后的主要辅助治疗手段,可直接杀伤游离癌细胞,预防肿瘤转移^[14]。

表 2 两组治疗前后血清 CA125、CA199 及 CEA 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the serum levels of CA125, CA199 and CEA before treatment and after treatment between two groups($\bar{x} \pm s$)

Group	n	Time	CA125(U/mL)	CA199(U/mL)	CEA(ng/mL)
Control group	20	After treatment	209.86 $\pm$ 28.64	152.04 $\pm$ 20.83	25.16 $\pm$ 5.04
		Before treatment	30.27 $\pm$ 6.07 [#]	29.10 $\pm$ 5.27 [#]	4.92 $\pm$ 0.60 [#]
Research group	21	After treatment	216.77 $\pm$ 23.10	157.10 $\pm$ 18.33	26.48 $\pm$ 3.51
		Before treatment	25.89 $\pm$ 4.11 ^{#▲}	23.09 $\pm$ 3.19 ^{#▲}	3.28 $\pm$ 0.42 ^{#▲}

Note: Compared with control group[#]P<0.05; compared with before treatment[▲]P<0.05.

表 3 两组卡氏评分改善情况比较[例(%)]

Table 3 Comparison the improvement of kart score between two groups[n(%)]

Group	n	Improve	Stability	Reduce
Control group	20	11(55.00)	5(25.00)	4(20.00)
Research group	21	18(85.71) [#]	1(4.76)	2(9.52)

紫杉醇是从红豆杉中所提取的植物药,抗癌作用较为独特,不损伤 DNA 分子,也不干扰癌细胞 RNA 及 DNA 合成^[15]。其作为一种萜类化合物,可参与细胞周期的有丝分裂期,导致微管于有丝分裂期无法形成纺锤体丝及纺锤体,影响细胞有丝分裂作用,引起细胞动力学障碍,抑制癌细胞分裂和繁殖^[16]。相关报道^[17]紫杉醇的抗癌活性较高,对卵巢癌、乳腺癌等实体肿瘤均有较强的杀伤作用。顺铂为第一代铂类抗癌药,其抗癌谱较为广泛,但副反应相对明显,不利于患者耐受。近年来,临床为减少顺铂的肾毒性及胃肠反应,常用卡铂替代治疗^[18,19]。其作为铂类的新型抗肿瘤药物,药理机制和顺铂相似,作为金属配位剂,主要参与细胞周期 DNA 合成前期、合成期及静止期反应,引起 DNA 化学构造的改变,抑制细胞复制。体外试验表明^[20]卡铂对动物移植肿瘤有杀死及抑制作用。相关研究认为联合化疗方案配单药伍需满足单独应用时均有效,可分别参与肿瘤细胞代谢不同环节,疗效可协同,联合用药所致毒性在机体可耐受范围等方面。由此可见,紫杉醇及卡铂的抗癌机制不同,可分别参与肿瘤细胞代谢不同时期,为优势化疗方案。本结果显示紫杉醇联合卡铂治疗组总有效率高于紫杉醇联合顺铂组,说明紫杉醇联合卡铂在卵巢癌治疗上更有优势,可能与二者联合的副反应更轻,因此能够利于疗程的反复进行有关。目前,临床上多注重于卵巢癌化疗效果的观察,缺乏有关实验室指标的全面报道。

近年来,肿瘤标志物作为肿瘤诊治的科学方法已备受临床关注,其主要利用分子生物学方式,以分析肿瘤细胞受体、代谢产物的作用机理、结构功能。但肿瘤发生期间多伴程度不一的遗传基因不稳定性、组织多态性,需测定多个指标以提高临床可靠性。CA125 为糖蛋白抗原,是卵巢癌相关抗原,在卵巢癌患者中的表达明显上升,且和临床分期、病理类型等生物学行为有良好相关性。CA199 为低聚糖类抗原,多表达于消化道肿瘤,相关研究显示其在卵巢癌患者血清中有上升,和患者病情进展有一定关系,可评估疾病进展程度。CEA 作为一种癌细胞膜上的特异性糖蛋白,为临床常见肿瘤标志物。本研究结果显示治疗

后紫杉醇联合卡铂治疗组患者血清 CA125、CA199 及 CEA 水平显著下降,较紫杉醇联合顺铂治疗组更低,说明紫杉醇联合卡铂治疗更有利于瘤负荷的减轻。恶性肿瘤能够明显影响患者心情、睡眠及活动,随着医学模式的转变及健康新理念的引进,生活质量已成为癌症患者治疗的重要观察指标,其中卡氏评分能够客观反映患者的健康状况及生活质量,为临床方案的选择提供依据。紫杉醇联合卡铂组治疗后卡氏评分改善率较紫杉醇联合顺铂组高,说明前者更能有效改善患者生活质量。

胃肠道反应、粘膜反应、脱发、神经毒性损伤、骨髓抑制、皮疹及血液系统毒性为紫杉醇联合铂类的主要不良反应,但卡铂耐受性优于顺铂。本研究显示紫杉醇联合卡铂组的胃肠道反应、神经毒性损伤、骨髓抑制及血液系统毒性率较紫杉醇联合顺铂组低,提示其安全性更高。随访结果显示紫杉醇联合卡铂组在 2 年生存率及中位生存期方面略显优势,但差异不明显,有待进一步研究探讨。

综上所述,紫杉醇联合卡铂治疗卵巢癌的疗效明显优于紫杉醇联合顺铂治疗,其能够降低患者血清 CA125、CA199 及 CEA 水平,改善患者生活质量,可作为卵巢癌患者的有效治疗方案。但本研究的样本量偏少,随访时间较短,可能影响结果准确性,仍需后续研究的进一步明确。

参考文献(References)

- [1] Ebata T, Yunokawa M, Yoshida H, et al. The Prognostic Impact of the Pathological Response to Neoadjuvant Dose-Dense Therapy for Ovarian Carcinoma[J]. Int J Gynecol Cancer, 2017, 27(9): 1850-1855
- [2] Ariens N, Kieser M, Benner L, et al. Adjuvant Intensity Modulated Whole-Abdominal Radiation Therapy for High-Risk Patients with Ovarian Cancer (International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage III): First Results of a Prospective Phase 2 Study[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017, 99(4): 912-920
- [3] Sereni MI, Baldelli E, Gambara G, et al. Kinase-driven metabolic signalling as a predictor of response to carboplatin-paclitaxel adjuvant treatment in advanced ovarian cancers [J]. Br J Cancer, 2017, 117(4):

494-502

- [4] Angius G, Sepe P, Papa A, et al. Innovations in the treatment of ovarian cancer. Analysis of the therapeutic development: from platinum to immunotherapy[J]. *Recenti Prog Med*, 2017, 108(6): 269-281
- [5] Rubio Pérez MJ. Effect of the Combination of Trabectedin and Pegylated Liposomal Doxorubicin in a BRCA2 Mutation Carrier with Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian Cancer[J]. *Case Rep Oncol*, 2017, 10(2): 433-437
- [6] De la Motte Rouge T, Pautier P, Genestie C, et al. Prognostic significance of an early decline in serum alpha-fetoprotein during chemotherapy for ovarian yolk sac tumors [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 142(3): 452-457
- [7] Yang WL, Gentry-Maharaj A, Simmons A, et al. Elevation of TP53 Autoantibody Before CA125 in Preclinical Invasive Epithelial Ovarian Cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(19): 5912-5922
- [8] Oaknin A, Guarch R, Barretina P, et al. Recommendations for biomarker testing in epithelial ovarian cancer: a National Consensus Statement by the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology[J]. *Clin Transl Oncol*, 2018, 20(3): 274-285
- [9] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247
- [10] Shimizu T, Saijo N. Common toxicity criteria: version 2.0, an improved reference for grading the adverse reaction of cancer treatment [J]. *Nihon Rinsho*, 2003, 61(6): 937-942
- [11] Bhandari S, Sriyuktasuth A, Pongthavornkamol K. Treatment-Related Quality of Life in Nepalese Women with Breast Cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2017, 18(12): 3365-3371
- [12] Jamieson A, Sykes P, Eva L, et al. Subtypes of stage IV ovarian cancer; response to treatment and patterns of disease recurrence [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 146(2): 273-278
- [13] Paulino E, Nogueira Rodrigues A, Strasser-Weippl K, et al. Barriers to Primary Debulking Surgery for Advanced Ovarian Cancer in Latin America[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27(8): 1645-1649
- [14] Teng PN, Bateman NW, Wang G, et al. Establishment and characterization of a platinum- and paclitaxel-resistant high grade serous ovarian carcinoma cell line[J]. *Hum Cell*, 2017, 30(3): 226-236
- [15] Ikeda T, Kisu I, Sakamoto Y. Evaluation of Paclitaxel Injection NK in Tri-Weekly Administration of Paclitaxel plus Carboplatin (TC Therapy) for Gynecological Cancers [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2017, 44(11): 1007-1010
- [16] Fleming ND, Coleman RL, Tung C, et al. Phase II trial of bevacizumab with dose-dense paclitaxel as first-line treatment in patients with advanced ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 147(1): 41-46
- [17] Pearl ML, Dong H, Zhao Q, et al. iCTC drug resistance (CDR) Testing ex vivo for evaluation of available therapies to treat patients with epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 147(2): 426-432
- [18] Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(6): 779-791
- [19] Bergamini A, Pisano C, Di Napoli M, et al. Cisplatin can be safely administered to ovarian cancer patients with hypersensitivity to carboplatin[J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 144(1): 72-76
- [20] Nishio S, Takekuma M, Takeuchi S, et al. Phase 1 study of veliparib with carboplatin and weekly paclitaxel in Japanese patients with newly diagnosed ovarian cancer[J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(11): 2213-2220