

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.01.017

◆ 论著 ◆

奥沙利铂不同给药方式治疗复发性卵巢癌的疗效及对机体免疫状态、远期生存率的影响

邹中华¹, 朱忻¹, 周俊东¹, 曹智辉², 吴锦昌¹

(南京医科大学附属苏州医院, 1. 肿瘤放疗科; 2. 口腔科, 江苏 苏州 215001)

【摘要】目的: 探讨奥沙利铂不同给药方式治疗复发性卵巢癌的疗效及对机体免疫状态、远期生存率的影响。**方法:** 116例晚期复发性卵巢癌患者, 随机数表法分为静脉给药组、腹腔热灌注组, 每组58例。静脉给药组患者接受多西他赛联合奥沙利铂静脉给药, 腹腔热灌注组患者接受多西他赛联合奥沙利铂腹腔热灌注给药, 治疗3个疗程后评估疗效并记录药物相关不良反应发生情况, 随访2年远期生存情况。**结果:** 化疗后, 腹腔热灌注组的治疗有效率高于静脉给药组; 血清中糖类抗原125(CA125)、人附睾蛋白4(HE4)、骨桥蛋白(OPN)的水平低于静脉给药组; 外周血中CD3⁺、CD4⁺T淋巴细胞分布比例及CD4⁺/CD8⁺比值高于静脉给药组, CD8⁺T淋巴细胞分布比例低于静脉给药组($P > 0.05$)。化疗期间, 腹腔热灌注组患者的胃肠道反应、骨髓抑制发生率低于静脉给药组($P < 0.05$)。随访发现, 腹腔热灌注组患者的1年生存率高于静脉给药组患者, 平均生存时间长于静脉给药组患者($P < 0.05$)。两组患者的2年生存率差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:** 奥沙利铂腹腔热灌注用药可有效提升复发性卵巢癌患者的近期疗效, 且在延长其生存时间方面也有一定作用。

【关键词】 复发性卵巢癌; 奥沙利铂; 肿瘤标志物; 免疫功能; 生存率

【中图分类号】 R737.31 **【文献标志码】** A

Effect of different administration modes of oxaliplatin in the treatment of recurrent ovarian cancer and its influence on immune status and long-term survival rate

ZOU Zhong-hua¹, ZHU Xin¹, ZHOU Jun-dong¹, CAO Zhi-hui², WU Jin-chang¹

(1. Department of Radiation Oncology; 2. Department of Dental, Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Suzhou 215001, Jiangsu, China)

【Abstract】Objective: To investigate the efficacy of different administration modes of oxaliplatin in the treatment of recurrent ovarian cancer and its influence on immune status and long-term survival rate. **Methods:** 116 cases of advanced recurrent ovarian cancer patients were chosen as research subject, they were randomly divided into intravenous administration group and intraperitoneal hyperthermia perfusion group, each with 58 cases. Patients in intravenous group were treated with docetaxel combined with oxaliplatin intravenously, those in intraperitoneal hyperthermia group were treated with docetaxel combined with oxaliplatin intraperitoneal hyperthermia. After three courses of treatment, curative effect was evaluated and the occurrence of drug-related adverse reactions was recorded. The long-term survival was recorded after two years follow-up. **Results:** After chemotherapy, the therapeutic efficiency of intraperitoneal hyperthermia perfusion group was higher than that of intravenous administration group, serum levels of CA125, HE4 and OPN were lower than those of intravenous administration group, the distribution ratio of CD3⁺, CD4⁺T lymphocyte and CD4⁺/CD8⁺ ratio in peripheral blood were higher than those of intravenous administration group, and the distribution ratio of CD8⁺T lymphocyte was lower than that of intravenous administration group ($P > 0.05$). During chemotherapy, the incidence of gastrointestinal reactions and bone marrow suppression in abdominal hyperthermic perfusion group were lower than that in intravenous administration group ($P < 0.05$). Follow-up results showed that the 1-year survival rate of intraperitoneal hyperthermic perfusion group was higher than that of intravenous group, and average survival time was longer than that of intravenous group ($P < 0.05$). There was no significant difference in 2-year survival rate between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Oxaliplatin intraperitoneal hyperthermic perfusion can effectively improve the short-term efficacy of patients with recurrent ovarian cancer and prolong their survival time.

基金项目: 江苏省苏州市肿瘤临床医学中心基金资助项目(Szzx201506); 江苏省药学会奥赛康临床药学基金(201506)

作者简介: 邹中华(1981-), 男, 主治医师。E-mail: chunghwazou@163.com

通讯作者: 吴锦昌, 博士, 主任医师。E-mail: wjinchang@sina.com

【Key words】 Recurrent ovarian cancer; Oxaliplatin; Tumor markers; Immunity; Survival rate

卵巢癌是发病率较高的女性生殖系统恶性肿瘤性疾病,早期患者以根治性手术治疗为主,复发的晚期卵巢癌患者多采用保守治疗,其中化疗最为普遍^[1-2]。紫杉醇联合铂类是目前卵巢癌治疗的标准方案,其中奥沙利铂属于第3代铂类抗癌药,以DNA为靶作用部位,通过铂原子与DNA形成交叉联结从而拮抗其复制和转录^[3-4]。奥沙利铂既往通过静脉给药居多,目前,研究^[5]认为腹腔热灌注可能通过提高局部药物浓度而积极局限病灶范围、优化疾病控制率,但奥沙利铂的不同用药方式在复发性卵巢癌患者中的应用实践研究目前涉及不多。本文将多西他赛配伍奥沙利铂静脉给药、腹腔镜热灌注给药分别应用于本院复发晚期卵巢癌患者中,对比其疗效、安全性差异并分析远期预后问题,旨在为此类患者寻找更为高效合理的化疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2014年1月至2017年1月间在本院接受治疗的晚期复发性卵巢癌患者116例,经随机数表法将其分为静脉给药组、腹腔热灌注组,每组58例。两组患者的年龄、病理分型、Karnofsky功能状态评分(KPS评分)、体质指数(BMI)分布,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 两组患者的基线资料对比($\bar{x} \pm s$)

研究项目	静脉给药组	腹腔热灌注组	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	63.27 ± 8.91	63.42 ± 9.05	0.090	0.464
病理分型			0.563	0.905
浆液性囊腺癌	27	25		
黏液性囊腺癌	18	19		
混合性上皮癌	9	8		
透明细胞癌	4	6		
KPS评分(分)	75.48 ± 9.21	75.03 ± 8.96	0.267	0.395
BMI(kg/m ²)	22.17 ± 2.09	22.31 ± 1.97	0.371	0.356

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)病理确诊原发性卵巢癌,肿瘤TNM分期为IV期;(2)距首次根治性治疗时间间隔 ≥ 12 个月;(3)预计生存时间 ≥ 3 个月;(4)营养状态可耐受化疗冲击;(5)本人签署知情同意书且规律完成治疗。排除标准:(1)合并严重自身免疫性疾病;(2)合并明显心肝肾功能不全;(3)合并其他恶性肿瘤性疾病;(4)出现化疗药物严重过敏反应、被迫中断治疗;(5)妊娠或者哺乳期女性。

1.3 治疗方案

静脉给药组:第1天,多西他赛注射液(浙江万晟药业有限公司,批号20150918)80 mg/m²,静脉滴注;第2天,注射用奥沙利铂(成都长青制药有限公司,批号20160318)120 mg/m²,静脉滴注。21 d为

1个疗程,持续治疗3个疗程。

腹腔热灌注组中多西他赛用法用量同静脉给药组,奥沙利铂腹腔热灌注方法如下:腹腔穿刺引流积液,生理盐水1500 mL经腹腔热灌注治疗仪(珠海和佳医疗设备股份有限公司,型号HGGZ-103)循环加热至43~45℃,加入奥沙利铂130 mg/m²、地塞米松(广东南国药业有限公司,批号20160308)10 mg、利多卡因(海南中玉药业有限公司,批号20151219)10 mL一同灌注至腹腔,夹闭引流管并间隔30 min变换一次体位,持续8 h,隔日1次,以21 d为1个疗程,持续治疗3个疗程。

1.4 疗效相关指标

治疗3个疗程后,按照实体瘤疗效评价标准^[6],将患者的疗效等级分为CR、PR、SD、PD,疾病控制率=(CR例数+PR例数+SD例数)/总例数 $\times 100\%$,治疗有效率=(CR例数+PR例数)/总例数 $\times 100\%$ 。治疗前、治疗3个疗程后,留取两组患者的外周静脉血标本,分离血清并采用酶联免疫吸附法测定其中卵巢癌相关肿瘤标志物的水平,具体包括糖类抗原125(CA125)、人附睾蛋白4(HE4)、骨桥蛋白(OPN)。

1.5 免疫功能相关指标

化疗前、化疗3个疗程后,外周静脉血标本同1.4,采用艾森生物NovoCyte流式细胞仪测定其中T淋巴细胞亚群分布情况,包括CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T淋巴细胞比例,进一步计算CD4⁺/CD8⁺比值。

1.6 相关不良反应

治疗期间,记录两组患者的不良反应发生情况,包括胃肠道反应、骨髓抑制、肝肾功能损伤、周围神经毒性等。

1.7 远期生存情况随访

治疗后对两组患者进行为期2年的随访,从入院当日至其后2年(期间死亡者以死亡时间点作为随访终点),将2年存活病例的生存时间记为2年,期间死亡者具体计算生存月份。记录1年生存率、2年生存率、平均生存时间。

1.8 统计学分析

统计分析软件为SPSS 20.0,统计值 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。两组间等级资料的比较采用 U 检验;计数资料的比较采用 χ^2 检验;计量资料的比较采用 t 检验。

2 结果

2.1 近期疗效比较

化疗3个疗程后,两组患者的近期疗效分级差异无统计学意义($P > 0.05$)。腹腔热灌注组的治疗有效率高高于静脉给药组,差异有统计学意义($P >$

0.05)。两组患者的疾病控制率差异无统计学意义 ($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者的近期疗效比较[n(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	疾病控制率	治疗有效率
静脉给药组	58	7	29	13	9	49(84.48)	36(62.07)
腹腔热灌注组	58	15	31	7	5	53(91.38)	46(79.31)
U/χ^2 值			5.919			1.300	4.161
P 值			0.116			0.254	0.041

2.2 卵巢癌相关肿瘤标志物水平比较

化疗前,两组患者血清中 CA125、HE4、OPN 水平的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。化疗后,两组患者血清中 CA125、HE4、OPN 的水平均低于化疗前,且腹腔热灌注组患者血清中上述指标水平下降更显著,组内及组间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组患者血清卵巢癌相关肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CA125(U/mL)	HE4(pmol/L)	OPN(ng/mL)
静脉给药组	58			
化疗前		130.29 ± 15.76	83.26 ± 9.10	66.19 ± 8.54
化疗后		68.56 ± 9.23	51.45 ± 6.08	42.77 ± 5.19
腹腔热灌注组	58			
化疗前		129.77 ± 14.38	82.70 ± 8.68	66.72 ± 8.62
化疗后		40.17 ± 5.84	30.27 ± 4.85	27.61 ± 3.48
t/P 组间治疗前		0.186/0.427	0.339/0.368	0.333/0.370
t/P 静脉给药组组内		<0.001	<0.001	<0.001
t/P 腹腔热灌注组组内		<0.001	<0.001	<0.001
t/P 组间治疗后		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 免疫功能相关指标水平比较

化疗前,两组患者外周血中 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞分布比例及 CD4⁺/CD8⁺ 比值的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。化疗后,两组患者外周血中 CD3⁺、CD4⁺T 淋巴细胞分布比例及 CD4⁺/CD8⁺ 比值高于化疗前,CD8⁺T 淋巴细胞分布比例低于化疗前,且腹腔热灌注组患者外周血上述指标变化幅度更大,组内及组间差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表4。

表4 两组患者外周血免疫功能相关指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
静脉给药组(n=58)				
化疗前	49.37 ± 4.81	30.22 ± 4.18	35.22 ± 4.19	0.87 ± 0.12
化疗后	51.08 ± 5.37	31.87 ± 4.53	31.75 ± 3.86	1.03 ± 0.14
腹腔热灌注组(n=58)				
化疗前	49.28 ± 5.20	30.17 ± 3.97	35.17 ± 4.20	0.89 ± 0.10
化疗后	53.16 ± 6.59	33.64 ± 4.20	29.06 ± 3.17	1.21 ± 0.18
P 组间治疗前	0.462	0.474	0.474	0.166
P 静脉给药组组内	0.037	0.022	<0.001	<0.001
P 腹腔热灌注组组内	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
P 组间治疗后	0.032	0.016	<0.001	<0.001

2.4 相关不良反应情况比较

腹腔热灌注组患者的胃肠道反应、骨髓抑制发

生率低于静脉给药组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组间肝肾功能损伤、周围神经毒性发生率的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表5。

表5 两组患者的治疗相关不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	例数	胃肠道反应	骨髓抑制	肝肾功能损伤	周围神经毒性
静脉给药组	58	31(53.45)	15(25.86)	9(15.52)	6(10.34)
腹腔热灌注组	58	14(24.14)	6(10.34)	4(6.90)	2(3.45)
χ^2 值		10.493	4.710	2.166	2.148
P 值		0.001	0.030	0.141	0.143

2.5 远期生存情况比较

腹腔热灌注组患者的1年生存率高于静脉给药组患者,平均生存时间长于静脉给药组患者,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者的2年生存率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表6。

表6 两组患者的远期生存情况比较[n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

组别	例数	1年生存率	2年生存率	生存个月
静脉给药组	58	16(27.59)	6(10.34)	9.46 ± 1.15
腹腔热灌注组	58	27(46.55)	9(15.52)	12.59 ± 1.74
χ^2/t		4.471	0.689	11.429
P 值		0.034	0.406	<0.001

3 讨论

多西他赛通过抑制肿瘤细胞微管解聚、增强微管蛋白聚合作用而实现抗肿瘤作用^[7],奥沙利铂通过抑制肿瘤细胞 DNA 复制而抑制肿瘤进展,两者合用在晚期卵巢癌治疗中已获得成功应用,但以静脉用药为主。文中腹腔热灌注组患者在静脉应用多西他赛的同时进行奥沙利铂腹腔热灌注,结果发现该组患者完成3个疗程用药后在治疗有效率上较静脉给药组有了提升(79.31% vs. 62.07%),推测奥沙利铂腹腔热灌注有助于提升复发性卵巢癌患者的整体疗效。

血清肿瘤标志物是佐证恶性肿瘤患者病情的重要指标,其中 CA125、HE4、OPN 在不同报道^[8-10]中证实与卵巢癌密切相关,CA125 水平持续升高是卵巢癌预后不良的危险因素之一;HE4 生理状态下表达于女性生殖道上皮组织中,在正常卵巢组织中表达量甚微,卵巢癌变时 HE4 出现异常高表达;OPN 是一种骨基质糖蛋白,在分期越晚、分化程度越低的肿瘤组织中 OPN 表达越高。文中两组患者经治疗后上述卵巢癌相关肿瘤标志物的水平均呈下降趋势,其中腹腔热灌注组各个指标水平下降更显著,说明两种化疗方式在发挥积极抗肿瘤的同时,奥沙利铂腹腔热灌注给药显现了更为显著的抗癌能力、与上文中该组患者的治疗有效率更高这一结果吻合。以上结果的出现可能与以下几点相关:(1)奥沙利铂腹腔热灌注增加肿瘤细胞局部药物浓度、相对增强杀伤或者杀灭肿瘤细胞的能力^[11];(2)肿瘤细胞具有热不耐受性,在 40~43℃ 就会死亡,文中奥沙

利铂灌注给药时循环加热至 43 ℃,破坏肿瘤细胞稳定性并增加细胞膜通透性、利于化疗药物的渗透吸收^[12]。

机体免疫功能与抗肿瘤能力、治疗预后等均密切相关,其中细胞免疫是抗肿瘤免疫应答中的最主要组成部分,T淋巴细胞分布情况的改变可直接影响机体抗肿瘤能力并左右治疗预后^[13-15]。文中两组患者治疗后 T 淋巴细胞中 CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞分布比例增加而 CD8⁺ T 淋巴细胞分布比例下降,其中腹腔热灌注组这一 T 淋巴细胞分布改变更为显著,推测奥沙利铂腹腔热灌注治疗通过积极降低肿瘤细胞恶性程度、削弱其免疫逃逸能力,间接增加患者的免疫功能,这也是该治疗方案实现强效治疗效果的免疫途径之一。

保守治疗方案的安全性是除疗效外临床最为关注的一点,多西他赛、奥沙利铂作为化疗药物具有细胞毒性,在杀伤/杀灭肿瘤细胞的同时可对正常组织细胞也产生损伤,常见不良反应包括胃肠道反应、骨髓抑制、肝肾功能损伤、周围神经毒性等^[16-17]。文中腹腔热灌注组患者治疗期间胃肠道反应、骨髓抑制、肝肾功能损伤、周围神经毒性发生率均较静脉给药组低,其中胃肠道反应、骨髓抑制发生率的组间差异有统计学意义,而肝肾功能损伤、周围神经毒性发生率的组间差异无统计学意义。上述结果说明奥沙利铂采用腹腔热灌注的给药方式可一定程度上减少由静脉给药带来的不良反应,肝肾功能损伤及周围神经毒性等严重不良反应的发生率本身较低,加上文中病例数有限,故导致组间发生率未形成明显差异。

在远期生存情况方面,此次研究进行为期 2 年的随访并发现,奥沙利铂腹腔热灌注提升了复发卵巢癌患者的 1 年生存率以及随访期内的生存时间,而两组在 2 年生存率方面的差异不显著。1 年生存率的提升是奥沙利铂腹腔热灌注强效抗肿瘤作用的最终体现,而由于晚期卵巢癌本身恶性程度极高,随治疗后时间延长、患者的生存率由肿瘤本身性质及分期决定,故两组 2 年生存率相似。但也不排除文中纳入病例数有限导致的数据偏倚,有待后续大样本研究进一步展开分析。

综上所述,多西他赛联合奥沙利铂腹腔热灌注化疗可能是治疗复发晚期卵巢癌的更理想方案,其在提升患者近期疗效、延长 1 年生存率方面均有优势。关于奥沙利铂腹腔热灌注化疗对复发性卵巢癌患者的远期生存情况影响,有待大样本、长时间随访进一步明确。

参考文献

[1] Wang X, Wang H, Xu B, *et al.* Depletion of H3K79 methyltransferase

Dot1L promotes cell invasion and cancer stem-like cell property in ovarian cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(2): 1145-1153.

[2] Gu LP, Jin S, Xu RC, *et al.* Long non-coding RNA PCAT-1 promotes tumor progression by inhibiting miR-129-5p in human ovarian cancer[J]. *Arch Med Sci*, 2019, 15(2): 513-521.

[3] Miguel CA, Raggio MC, Villar MJ, *et al.* Anti allodynic and anti-inflammatory effects of 17 α -hydroxyprogesterone caproate in oxaliplatin-induced peripheral neuropathy[J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2019, 24(1): 100-110.

[4] Gu YY, Yu J, Zhang JF, *et al.* Suppressing the secretion of exosomal miR-19b by gw4869 could regulate oxaliplatin sensitivity in colorectal cancer[J]. *Neoplasma*, 2019, 66(1): 39-45.

[5] 郑志高. 进展期胃癌切除术后腹腔热灌注联合静脉化学治疗临床疗效观察[J]. *黑龙江医学*, 2018, 42(7): 675-676.

[6] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准 - RECIST[J]. *循证医学*, 2004, 4(2): 85-90.

[7] 钱兴运, 郎娟娟, 陶若琳, 等. 左卡尼汀对多西他赛在 NCI-H520 细胞中抗肿瘤作用影响的研究[J]. *天津医科大学学报*, 2018, 24(5): 390-394.

[8] Zheng H, Tie Y, Wang X, *et al.* Assessment of the diagnostic value of using serum CA125 and GI-RADS system in the evaluation of adnexal masses[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(7): e14577.

[9] Mo D, He F. Serum Human Epididymis Secretory Protein 4 (HE4) is a Potential Prognostic Biomarker in Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *Clin Lab*, 2018, 64(9): 1421-1428.

[10] Hu H, Liu Z, Liu C. Correlation of OPN gene expression with proliferation and apoptosis of ovarian cancer cells and prognosis of patients[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(3): 2788-2794.

[11] Leimkühler M, Hemmer PHJ, Reyners AKL, *et al.* Neoadjuvant chemotherapy followed by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer: a feasibility and safety study[J]. *World J Surg Oncol*, 2019, 17(1): 14.

[12] de Jong LAW, Elekonawo FMK, de Reuver PR, *et al.* Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis: a clinical pharmacological perspective on a surgical procedure[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2019, 85(1): 47-58.

[13] 洪娟, 陈运凡, 沈俊杰, 等. 靶向前列腺干细胞抗原的嵌合抗原受体 T 细胞构建及其抗肿瘤作用[J]. *第三军医大学学报*, 2018, 40(12): 1053-1059.

[14] 贾冬青, 毕研贞, 洪丰, 等. 肝癌组织和癌旁组织中 CD8⁺ CD127⁺ T 淋巴细胞的表达及意义[J]. *医学检验与临床*, 2018, 29(4): 1-3.

[15] Matsueda S, Itoh K, Shichijo S. Antitumor activity of antibody against cytotoxic T lymphocyte epitope peptide of lymphocyte-specific protein tyrosine kinase[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(3): 611-617.

[16] Yao M, Ma X, Zhang X, *et al.* Lectin-mediated pH-sensitive doxorubicin prodrug for pre-targeted chemotherapy of colorectal cancer with enhanced efficacy and reduced side effects[J]. *Theranostics*, 2019, 9(3): 747-760.

[17] Moradian S, Krzyzanowska MK, Maguire R, *et al.* Usability evaluation of a mobile phone-based system for remote monitoring and management of chemotherapy-related side effects in cancer patients: mixed-methods study [J]. *JMIR Cancer*, 2018, 4(2): e10932.

(收稿日期: 2019-03-29)

学术编辑: 周洪贵)