

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.24.043

培美曲塞治疗复发性卵巢癌疗效观察及对糖类抗原 125、人肿瘤坏死因子 α 的影响研究 *

于国新¹ 石 峻¹ 韩爱珺¹ 刘明翠¹ 益 华^{1Δ} 高积勇²

(1 西安市第九医院妇产科 陕西 西安 710000; 2 西安交通大学第一附属医院 陕西 西安 710000)

摘要 目的:观察培美曲塞治疗复发性卵巢癌疗效及对糖类抗原 125、人肿瘤坏死因子 α 的影响。**方法:**回顾性分析 2014 年 3 月至 2017 年 6 月我院收住院治疗的 92 例复发性卵巢癌患者的临床资料。根据化疗方式不同分为观察组(培美曲塞)和对照组(紫杉醇联合伊立替康)。统计分析两组患者近期疗效、不良反应、化疗前后血清肿瘤标志物水平。**结果:**观察组缓解率为 60.9%(28/46), 明显高于对照组 32.6%(15/46), 差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组骨髓抑制发生率为 45.7%(21/46), 明显低于对照组 67.4%(31/46), 差异具有统计学意义($P<0.05$); 两组胃肠道反应、脱发、肾功能损害、肝功能损害等不良反应发生率无明显差异($P>0.05$)。观察组治疗后 CA125、TNF- α 水平均明显低于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**培美曲塞治疗复发性卵巢癌疗效可靠, 安全性高, 且对降低患者 CA125、TNF- α 水平具有重要作用, 值得临床借鉴使用。

关键词:卵巢癌; 化疗; 培美曲塞; 肿瘤标志物

中图分类号: R737.31 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2019)24-4785-04

Effect of Pemetrexed on Recurrent Ovarian Cancer and Its Effect on Carbohydrate Antigen 125 and Human Tumor Necrosis Factor Alpha*

YU Guo-xin¹, SHI Jun¹, HAN Ai-jun¹, LIU Ming-cui¹, YI Hua^{1Δ}, GAO Ji-yong²

(1 Department of Obstetrics and Gynecology, Xi'an Ninth Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710000, China;

2 The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710000, China)

ABSTRACT Objective: To observe the effect of pemetrexed on recurrent ovarian cancer and its effect on serum CA125, TNF- α level.

Methods: From March 2014 to June 2017, 92 cases of recurrent ovarian cancer patients treated in our hospital were chose as study objects. They were divided into two group according to the chemotherapy treatment, the observation group received pemetrexed treatment, the control group received paclitaxel and irinotecan treatment. Statistical analysis of the short-term efficacy, serum tumor markers levels before and after chemotherapy. **Result:** The remission rate in the observation group was 60.9% (28/46), which was significantly higher than that in the control group (32.6%, 15/46). The difference was statistically significant ($P<0.05$). The incidence of myelosuppression in the observation group was 45.7% (21/46), which was significantly lower than that in the control group (67.4% (31/46)), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no significant difference between the two groups in the incidence of gastrointestinal reactions, alopecia, renal function damage and liver function damage ($P>0.05$). The levels of CA125 and TNF- α in the observation group after treatment were significantly lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Pemetrexed is effective and safe for the treatment of recurrent ovarian cancer, and has an important role in reducing the levels of CA125 and TNF- α in patients. It is worthy of clinical reference.

Key words: Ovarian cancer; Chemotherapy; Pemetrexed; Tumor markers

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

Article ID: 1673-6273(2019)24-4785-04

前言

卵巢癌是女性生殖系统常见恶性肿瘤,其发病率高、预后差,病死率居于妇科恶性肿瘤之首。卵巢癌早期症状不明显,确诊时往往已进入晚期;有资料显示,约 60%~65%的患者确诊时已为晚期,严重的威胁着女性的生命安全^[1,2]。卵巢癌的治疗

原则是最大限度进行肿瘤减灭术,联合术后化疗,以提高患者生存时间。在标准一线化疗后,仍有 50%~70%患者出现复发,5 年生存率不高^[3,4]。目前,对于复发卵巢癌尚缺乏标准化疗方案,多采用紫杉醇联合伊立替康化疗方式,但仍存在不良反应多、有效率不高难题。培美曲塞是新型化疗药,有研究报道其抗癌活性强、不易耐药。为研究培美曲塞的具体疗效,我院开展

* 基金项目:陕西省卫生计生委科研项目(2016D036)

作者简介:于国新(1983-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:妇科恶性肿瘤

Δ 通讯作者:益华(1974-),女,本科,主治医师,研究方向:妇科肿瘤、高危妊娠,电话:18792767769, E-mail: prybvp@163.com

(收稿日期:2019-08-24 接受日期:2019-09-18)

了一系列研究,现报到如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2016 年 3 月至 2017 年 11 月我院收住院治疗的 92 例复发性卵巢癌患者的临床资料。根据化疗方式的不同分为观察组(培美曲塞)和对照组(紫杉醇联合伊立替康)。观察组 46 例;年龄 37~72 岁,平均年龄(51.2±9.6)岁;病理类型:黏液性腺癌 15 例,透明细胞癌 4 例,浆液性腺癌 23 例,子宫内膜样癌 6 例;TMN 分期:III 期 24 例,IV 期 22 例。对照组 46 例;年龄 35~73 岁,平均年龄(53.4±8.9)岁;病理类型:黏液性腺癌 12 例,透明细胞癌 6 例,浆液性腺癌 21 例,子宫内膜样癌 7 例;TMN 分期:III 期 27 例,IV 期 19 例。两组患者比较,在年龄、病理类型、TMN 分期等方面无明显差异,具有可比性($P>0.05$)。

1.2 纳入标准

① 经病理学或细胞学检查,确诊为卵巢癌;② 患者均为接受标准一线化疗方案治疗后 6 个月内复发患者;③ 预计生存期 >3 个月;④ 无化疗禁忌症。

1.3 排除标准

① 肿瘤远处转移;② 患者 1 个月内曾接受过放疗、化疗或其它药物治疗;③ 一般状况差,合并糖尿病、脑出血、脑梗死等疾病;④ 凝血功能异常、肝肾功能、心功能严重损害患者。

1.4 方法

两组患者化疗前完善相关检验检查,化疗前进行常规抗过敏预处理,化疗过程中根据患者具体情况进行对症治疗。观察组:采用培美曲塞化疗方案,培美曲塞 500 mg/m²,第 1 天静脉点滴。对照组:采用紫杉醇联合伊立替康化疗方案,紫杉醇

60 mg/m²,第 1,8 天静脉点滴;伊立替康 60 mg/m²,第 1 天静脉点滴。两组均 21 天为一周期,治疗四个周期后统计分析两组患者近期疗效及对血清肿瘤标志物糖类抗原 125、人肿瘤坏死因子 α 的影响。

1.5 评判标准

(1) 疗效评定标准参考实体瘤疗效评价标准^[5]:CR(complete response):完全缓解,肿瘤完全消失,肿瘤不能被显示;PR(partial response):部分缓解,肿瘤明显缩小,体积比治疗前减少 $\geq 50\%$;SD(stable disease):稳定,肿瘤体积比治疗前减少 $< 50\%$ 或增大 $< 25\%$;PD(progressive disease):进展,肿瘤体积比治疗前增大 $\geq 25\%$ 或出现新发的病灶。缓解率(RR)=(CR+PR)/患者总数 $\times 100\%$;疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/患者总数 $\times 100\%$ 。(2) 不良反应情况根据美国 NCI3.0 版不良事件(AE)标准^[6](1~5 级)1 级:轻度 AE,2 级:中度 AE,3 级:重度 AE,4 级:危急生命或致残的 AE,5 级:与 AE 有关的死亡。

1.6 统计学方法

使用 SPSS 19.0 软件统计分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)形式表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;有序分类变量采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组近期疗效情况比较

观察组、对照组缓解率分别为 60.9%、32.6%,观察组高于对照组,差异具有统计学意义($\chi^2=7.379, P<0.05$);观察组、对照组疾病控制率分别为 87.0%、80.4%,观察组高于对照组,但差异无统计学意义($\chi^2=0.717, P>0.05$)。具体见表 1。

表 1 两组临床疗效比较(n,%)

Table 1 Comparison of clinical efficacy between the two groups (n,%)

Groups	n	CR	PR	SD	PD	Response rate (%)	Disease control rate(%)
Observation group	46	1(2.2)	27(58.7)	12(26.1)	6(13.0)	60.9	87.0
Control group	46	0(0)	15(32.6)	22(47.8)	9(19.6)	32.6	80.4
Z/ χ^2 value			7.970			7.379	0.717
P value			0.047			0.007	0.397

2.2 两组不良反应情况比较

观察组骨髓抑制发生率为 45.7%(21/46),明显低于对照组 67.4%(31/46),差异具有统计学意义($\chi^2=4.423, P<0.05$)。两组胃肠道反应、脱发、肾功能损害、肝功能损害等不良反应发生率无明显差异($P>0.05$)。具体见表 2。

2.3 两组肿瘤标志物水平比较

两组治疗后 CEA、TNF- α 水平均小于同组治疗前,差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗后 CA125、TNF- α 水平均明显低于对照组,差异具有统计学意义(t 分别为 10.167、13.834, $P<0.05$),见表 3。

3 讨论

复发性卵巢癌是指经过满意的肿瘤细胞减灭术和正规足

量的化疗后达到临床完全缓解,停药半年后临床再次出现肿瘤复发的征象^[7-9]。美国妇科肿瘤学组(Gynecologic Oncology Group, GOG)将复发性卵巢癌定义为患者初次接受铂类药物为基础的化疗已获得临床缓解,停药半年后出现卵巢癌复发病灶^[10]。卵巢癌一线化疗方案主要以铂类为主的联合用药,复发性卵巢癌患者可能出现不同程度的耐药表现,给其进一步的治疗带来较大困难。

紫杉醇联合伊立替康是治疗复发性卵巢癌常用方案,有资料显示,紫杉醇联合伊立替康有效率可高达 58.9%^[11]。而在本研究中,对照组患者缓解率为 32.6%,低于相关研究报道。

培美曲塞属于抗叶酸制剂,其作用机理是通过破坏细胞内叶酸依赖性的正常代谢过程,抑制细胞复制,从而抑制肿瘤的生长,具有多方位、多靶点、不易耐药等特点^[12,13]。培美曲塞可通

表 2 两组不良反应情况比较(n,%)

Table 2 Comparison of adverse reactions between the two groups (n,%)

Adverse reaction	Observation group						Control group						χ^2 value	P value
	Level 1	Level 2	Level 3	Level 4	Level 5	Incidence (%)	Level 1	Level 2	Level 3	Level 4	Level 5	Incidence (%)		
Myelosuppression	8 (17.4)	12 (26.1)	1(2.2)	0(0)	0(0)	45.7	11 (23.9)	18 (39.1)	2(4.3)	0(0)	0(0)	67.4	4.423	0.035
Gastrointestinal reactions	7 (15.2)	9 (19.6)	2(4.3)	0(0)	0(0)	39.1	13 (28.3)	7 (15.2)	3(6.5)	0(0)	0(0)	50.0	1.100	0.294
Hair loss	5 (10.9)	3(6.5)	0(0)	0(0)	0(0)	17.4	6 (13.0)	6 (13.0)	1(2.2)	0(0)	0(0)	28.3	1.543	0.214
Renal function impairment	4(8.7)	2(4.3)	0(0)	0(0)	0(0)	13.0	5 (10.9)	2(4.3)	0(0)	0(0)	0(0)	15.2	0.090	0.765
Liver function impairment	7 (15.2)	3(6.5)	0(0)	0(0)	0(0)	21.7	6 (13.0)	8 (17.4)	0(0)	0(0)	0(0)	30.4	0.902	0.342

表 3 两组肿瘤标志物水平($\bar{x} \pm s$, IU/mL)Table 3 Tumor marker levels in two groups ($\bar{x} \pm s$, IU/mL)

Groups	n	CA125		TNF- α	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Observatin group	46	287.8 $\pm$ 47.9	113.2 $\pm$ 45.9 [#]	18.5 $\pm$ 9.6	3.2 $\pm$ 0.9 [#]
Control group	46	279.4 $\pm$ 52.6	214.5 $\pm$ 49.6 [#]	19.7 $\pm$ 10.2	1.1 $\pm$ 0.5 [#]
T value		0.801	10.167	0.581	13.834
P value		0.425	0.000	0.563	0.000

Note: Compared with the same group before treatment, [#] $P < 0.05$.

过运载叶酸的载体和细胞膜上的叶酸结合蛋白运输系统进入胞内,在叶酰多谷氨酸合成酶的作用下转化为多谷氨酸,抑制胸苷酸合成酶和甘氨酸酰胺核苷酸甲酰转移酶作用,延长药物在肿瘤细胞内的作用时间^[14-17]。多谷氨酸化在肿瘤细胞内呈现时间-浓度依赖性过程,而在正常组织内浓度很低^[18]。在本研究中,观察组缓解率为 60.9%,明显高于对照组,表明培美曲塞疗效优于紫杉醇联合伊立替康联合化疗。

在不良反应方面,观察组骨髓抑制发生率为 45.7% (21/46),明显低于对照组 67.4%(31/46);而在胃肠道反应、脱发、肾功能损害、肝功能损害等方面无明显差异,表明培美曲塞较紫杉醇联合伊立替康安全性更可靠。

CA125 与 TNF- α 均是与卵巢癌病程进程有关的肿瘤标志物。CA125 化学本质为一种糖蛋白,在正常卵巢组织中不存在,多用于卵巢癌病情检测和疗效评估^[19-23]。TNF- α 是由活化的巨噬细胞、NK 细胞及 T 淋巴细胞产生,对肿瘤细胞起杀伤作用,与肿瘤组织的进展有较大相关性^[24-27]。在本研究中,两组治疗后 CEA、TNF- α 水平均较治疗前有了明显下降,且观察组较对照组下降更显著 ($P < 0.05$),表明培美曲塞对于降低患者血清 CA125 和 TNF- α 水平具有明显作用。

综上,培美曲塞治疗复发性卵巢癌疗效可靠,安全性高,且对降低患者 CA125、TNF- α 水平具有重要作用,值得临床借鉴使用。

参考文献(References)

[1] 傅亚均,曾雪影,王以容,等.洛铂联合培美曲塞或吉西他滨对复发

性晚期卵巢癌的近期疗效比较 [J]. 西南国防医药, 2014, 24(1): 53-56

- [2] 倪琴,米鑫,张风格,等.晚期卵巢癌腹腔镜肿瘤细胞减灭术的安全性和有效性分析[J]. 中国微创外科杂志, 2017, 17 (12): 1083-1086, 1100
- [3] 高波,郭昭丽,刘岩峰.培美曲塞治疗复发性卵巢癌的临床观察[J]. 药学服务与研究, 2014, 14 (3): 187, 191, 224
- [4] 刘云,杜成,刘文超.卵巢癌治疗新进展[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23 (4): 553-556
- [5] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. European Journal of Cancer, 2009, 45(2): 228-247
- [6] 金晟娟.肿瘤化疗药物新的不良反应评价系统-CTCAE v3.0[J]. 儿科药科学杂志, 2011, 17(3): 53-55
- [7] Egloff H, Jatoi A. Pemetrexed for Ovarian Cancer: A Systematic Review of the Published Literature and a Consecutive Series of Patients Treated in a Nonclinical Trial Setting[J]. Case Rep Oncol, 2014, 7(2): 541-549
- [8] Armbruster Shannon, Coleman Robert L, Rauh-Hain Jose Alejandro. Management and Treatment of Recurrent Epithelial Ovarian Cancer. [J]. Hematology/oncology clinics of North America, 2018, 32 (6): 965-982
- [9] Dal Molin Graziela Z, Westin Shannon N, Coleman Robert L. Rucaparib in ovarian cancer: extending the use of PARP inhibitors in the recurrent disease [J]. Future oncology (London, England), 2018, 14

- (30): 3101-3110
- [10] 刘祺. 紫杉醇联合伊立替康与培美曲塞治疗复发性卵巢癌的效果比较[J]. 吉林医学, 2017, 38(6): 1099-1101
- [11] 高丽花, 茅国新, 苏敏. 培美曲塞治疗复发性卵巢癌的疗效观察[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(23): 79-82
- [12] Bagley Stephen J, Talento Suzanna, Mitra Nandita, et al. Comparative Effectiveness of Carboplatin/Pemetrexed With Versus Without Bevacizumab for Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer [J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN, 2019, 17(5): 469-477
- [13] Srinivasan Meenakshi, Chaturvedula Ayyappa, Fossler Michael J, et al. Population Pharmacokinetics of Pemetrexed in Adult Non-Small Cell Lung Cancer in Indian Patients[J]. Journal of clinical pharmacology, 2019, 59(9): 1216-1224
- [14] Hagemann A R, Novetsky A P, Zighelboim I, et al. Phase II Study of Bevacizumab and Pemetrexed for Recurrent or Persistent Epithelial Ovarian, Fallopian Tube or Primary Peritoneal Cancer[J]. Gynecologic Oncology, 2013, 131(3): 535-540
- [15] 王巧琳, 邓晓利, 陆明. 培美曲塞联合洛铂治疗复发性晚期卵巢癌的疗效及生存质量评价[J]. 中国药业, 2015, 24 (19): 3-4, 5
- [16] 刘卓. 培美曲塞联合奈达铂治疗复发性卵巢癌的疗效研究 [J]. 河北医学, 2015, 21(4): 578-580
- [17] Morotti M, Menada M V, Venturini P L, et al. Pemetrexed disodium in ovarian cancer treatment [J]. Expert Opin Investig Drugs, 2012, 21 (4): 437-449
- [18] Miller R E, Banerjee S. The current state of pemetrexed in ovarian cancer[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2013, 22(9): 1201-1210
- [19] 孔琪. 卵巢癌患者血清 ROMA、CA125、HE4 联合检测的临床意义 [J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(8): 1396-1398
- [20] Zhao J, Guo N, Zhang L, et al. Serum CA125 in combination with ferritin improves diagnostic accuracy for epithelial ovarian cancer[J]. Br J Biomed Sci, 2018, 75(2): 66-70
- [21] 刘红梅. HE4 与 CA125 联合检测在卵巢癌诊断中的应用价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(11): 1563-1565
- [22] Akinwunmi Babatunde O, Babic Ana, Vitonis Allison F, et al. Chronic Medical Conditions and CA125 Levels among Women without Ovarian Cancer [J]. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, 2018, 27(12): 1483-1490
- [23] Singha Bipradeb, Harper Sandra L, Goldman Aaron R, et al. CLIC1 and CLIC4 complement CA125 as a diagnostic biomarker panel for all subtypes of epithelial ovarian cancer[J]. Scientific reports, 2018, 8 (1): 14725
- [24] 黄毓丽, 邱丽华. sTWEAK, TNF- α 和 IL-10 在卵巢上皮性癌患者血清中的表达及其意义[J]. 国际妇产科学杂志, 2016, 43(1): 84-86
- [25] Hu H, Luo L, Liu F, et al. Anti-cancer and Sensibilisation Effect of Triptolide on Human Epithelial Ovarian Cancer[J]. J Cancer, 2016, 7 (14): 2093-2099
- [26] Zhang X W, Wu Y, Wang D K, et al. Expression changes of inflammatory cytokines TNF- α , IL-1 β and HO-1 in hematoma surrounding brain areas after intracerebral hemorrhage [J]. Journal of biological regulators and homeostatic agents, 2019, 33(5): 1359-1367
- [27] Guo Shanglin, Zhang Yongqing, Wei Chaoping, et al. The E3 Ubiquitin Ligase MARCH8 Regulates TNF- α -Induced Apoptosis in Hippocampal Neurons by Targeting Myosin Light Chain 2 for Degradation [J]. Anatomical record (Hoboken, N.J. : 2007), 2019, 302(12): 2271-2278

(上接第 4735 页)

- [19] 王巧凤. 加味正肝化症汤辅助吉西他滨与奥沙利铂化疗治疗中晚期原发性肝癌的效果观察 [J]. 河南医学研究, 2017, 26(21): 3911-3912
- [20] 江薇, 喻国华, 陈建章, 等. 隔姜灸对胃癌大鼠 VIP 和 IL-10 水平的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2013, 29(5): 466-468
- [21] 诸佳瑜, 徐望, 陈闯, 等. 隔姜灸联合经肝动脉化疗栓塞术治疗肝郁脾虚型原发性肝癌的效果观察 [J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33 (1): 87-90
- [22] 万晓燕. 正肝化症方联合 TACE 治疗中晚期原发性肝癌临床研究 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(3): 256-260
- [23] 蔡皎皓. 消痈散结膏外敷联合穿刺后隔姜灸治疗急性乳腺脓肿的临床研究[J]. 中国中医急症, 2019, 28(4): 581-584
- [24] 史改, 陶茹. 梅花隔姜灸联合耳穴贴压治疗肝病所致不寐的效果观察及护理[J]. 现代临床护理, 2017, 16(12): 14-16
- [25] Ding X, Cao Y, Yuan Y, et al. Development of APTES-Decorated HepG2 Cancer Stem Cell Membrane Chromatography for Screening Active Components from *Salvia miltiorrhiza*[J]. Anal Chem, 2016, 88 (24): 12081-12089
- [26] Li YL, Zhang J, Min D, et al. Anticancer Effects of 1,3-Dihydroxy-2-Methylanthraquinone and the Ethyl Acetate Fraction of *Hedyotis Diffusa* Willd against HepG2 Carcinoma Cells Mediated via Apoptosis[J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0151502
- [27] 文雪梅, 陈瑛, 李婷, 等. 白花蛇舌草对宫颈癌细胞增殖、凋亡及 Ki-67 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(3): 561-563
- [28] 闫亚南, 王宁, 王卓昱, 等. 直接灸 "肝俞" 对原发性肝癌癌前病变大鼠 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 针刺研究, 2016, 41(4): 321-326
- [29] 李镜, 戎姣, 谭占婷, 等. 铺药隔姜灸联合针刺治疗肝郁痰凝型乳腺增生症 26 例[J]. 中国针灸, 2018, 38(10): 1099-1100
- [30] 喻国华, 刘建国. 隔姜灸配合中药治疗肝肾不足型斑秃疗效观察 [J]. 上海针灸杂志, 2013, 32(10): 861-862