

# 甲磺酸阿帕替尼联合依托泊苷治疗铂耐药复发卵巢癌的疗效及安全性

武爱娟

北大医疗鲁中医院, 山东 淄博 255400

**【摘要】** **目的** 分析在铂耐药复发卵巢癌治疗过程中采用甲磺酸阿帕替尼联合依托泊苷治疗与甲磺酸阿帕替尼单药治疗的疗效, 明确其安全性。**方法** 纳入我院2021年7月到2022年7月之间收治的铂耐药复发卵巢癌患者, 共计80例作为此次研究对象, 将患者分为试验组(40例)和对照组(40例), 对照组患者采用甲磺酸阿帕替尼单药治疗, 试验组患者给予甲磺酸阿帕替尼联合依托泊苷治疗, 评测两组卵巢癌患者的疾病控制率、用药期间患者出现的并发症情况以及治疗前后两组卵巢癌患者生活质量评分改善情况、患者满意度。**结果** 观察组卵巢癌患者疾病控制率显著高于对照组卵巢癌者( $P<0.05$ ), 观察组卵巢癌患者生活质量评分改善情况显著优于对照组卵巢癌者( $P<0.001$ ); 两组卵巢癌患者用药期间患者出现的并发症发病率相比无明显差异( $P>0.05$ ), 试验组卵巢癌患者满意率显著高于对照组卵巢癌患者( $P<0.05$ )。**结论** 在铂耐药复发卵巢癌治疗过程中采用甲磺酸阿帕替尼联合依托泊苷治疗的疗效显著优于采用甲磺酸阿帕替尼单药治疗, 且不会明显增加用药不良反应, 对于患者生活质量提高也十分有利, 值得推广。

**【关键词】** 甲磺酸阿帕替尼; 依托泊苷; 铂耐药复发卵巢癌; 疗效; 安全性

卵巢癌是众多女性生殖系统肿瘤的常见病症, 统计显示, 近年来我国的卵巢癌发病率正逐步升高。由于卵巢癌在病情初期往往没有明显的症状表现, 在确诊时往往已进入中晚期, 失去了手术治疗的机会<sup>[1]</sup>, 化疗、放疗等方式虽然常用, 但长时间的使用化疗药物容易产生耐药性, 典型的如铂耐药, 会加重卵巢癌的病情危害及增加复发率, 因此, 积极对患者采取高效的治疗方案对于提升治疗效果和生活质量非常关键<sup>[2]</sup>。大量的案例表明, 甲磺酸阿帕替尼、依托泊苷对于铂耐药复发卵巢癌具有良好的效果, 尤其是采用两种药物联合的方式更有利于提升疗效, 且药物安全性较高<sup>[3]</sup>。为此, 本研究以近几年我院某时间段(2021年7月—2022年7月)中收治的80例铂耐药复发卵巢癌患者为对象, 对该病治疗过程中采用甲磺酸阿帕替尼单药治疗及其与依托泊苷联合治疗的有效性进行了临床研究, 并确定其应用的安全性, 为疾病的科学治疗提供依据, 现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 将2021年7月~2022年7月在我院的80例铂耐药复发卵巢癌患者纳入研究对象, 本组患者纳入标准: (1) 患者与卵巢癌的诊断标准相符<sup>[4]</sup>, 并经核磁共振、CT检查以及血清标志物检查证实; (2) 患者接受过至少2次的铂类药物化疗治疗且最终结局为失败; (3) 本次研究获取患者知情同意书。排除标准: (1) 患者存在不同程度的精神病; (2) 患者存在肝肾功能异常; (3) 患者合并有认知障碍; (4) 患者对本次治疗药物过敏; (5) 患者合并有严重心血管疾病; (6) 患者

伴有其他器官恶性肿瘤。随机将患者分为试验组(40例)和对照组(40例), 试验组中年龄最小22岁, 最大67岁, 平均年龄( $45.17 \pm 8.44$ )岁, 体质指数 $22 \sim 35 \text{ kg/m}^2$ , 平均体质量( $26.64 \pm 3.32$ )  $\text{kg/m}^2$ ; 对照组中年龄最小24岁, 最大68岁, 平均年龄( $44.98 \pm 8.27$ )岁, 体质指数 $21 \sim 34 \text{ kg/m}^2$ , 平均体质量( $26.37 \pm 3.28$ )  $\text{kg/m}^2$ , 两组卵巢癌患者一般资料比较具有可比性( $P>0.05$ )。

**1.2 方法** 入选的80例铂耐药复发卵巢癌患者均常规实施化疗治疗, 对照组患者在化疗的基础上采用甲磺酸阿帕替尼单药治疗, 本次所用甲磺酸阿帕替尼片(国药准字: H20140103; 规格:  $0.25 \text{ g} \times 10 \text{ s}$ )为江苏恒瑞医药生产, 口服, 每日 $250 \text{ mg}$ , 口服1次/d, 持续口服7d后根据药物效果及患者的反应情况适当的对用药剂量调整, 单日最高使用剂量不超过 $500 \text{ mg}$ , 1次/d; 试验组患者给予甲磺酸阿帕替尼联合依托泊苷治疗, 观察组在服用甲磺酸阿帕替尼的同时加用依托泊苷胶囊治疗, 甲磺酸阿帕替尼的用药方法和药品信息与对照组一致, 本次所用的依托泊苷胶囊(国药准字: H10940003; 规格:  $50 \text{ mg} \times 10 \text{ s}$ )为江苏恒瑞医药股份有限公司生产, 用药方式为口服, 每日口服剂量为 $50 \sim 75 \text{ mg}$ , 持续服用3周后停止用药一周, 两组保持相同的用药周期, 即持续服用4周药物为1个周期, 用药期间加强患者的反应状况观察, 如果患者出现了严重的不良反应则需立马暂停用药。

**1.3 观察指标** 评测两组卵巢癌患者的疾病控制率、用药期间患者出现的并发症情况以及治疗前后两组卵巢癌患者生活质量评分改善情况、患者满意度。患者在治疗过程中每月均检测一次血清卵巢

癌标志物检测(CA125),另外则是在患者持续治疗2个月对卵巢癌病灶开展核磁共振/CT检查,同时依据RECIST判定患者的短期疗效,并分为以下几种类型。完全缓解(CR):完成治疗之后卵巢癌肿瘤体积缩小至少90.0%。部分缓解(PR):卵巢癌患者完成治疗之后肿瘤体积缩小范围为41%~90%。稳定(SD):完成治疗之后卵巢癌肿瘤体积缩小20%~40%。进展(PD):完成治疗之后卵巢癌肿瘤体积缩小低于20%或者卵巢癌肿瘤体积出现了增加;疾病控制率(DCR)=(完全缓解+部分缓解+稳定)例数/总例数。生活质量评分,判定工具为健康SF-36量表<sup>[5]</sup>,指标包括:社会功能、生理功能、睡眠质量、情感功能,单项评分为0~100分,分值越高表示生活质量越高。并发症包括:腹部不适、便秘等。满意度判定通过医院自拟调查表进

行,分值范围为0~100分,评分 $\geq 90$ 分表示非常满意,评分为70~89分表示满意,评分 $< 70$ 分表示不满意。

**1.4 统计学方法** 研究数据中包含计数资料与计量资料,前者表示方式为百分比,采取 $\chi^2$ 检验,后者表示方式为均数 $\pm$ 标准差,样本检验方式为 $t$ 检验,进行上述统计学处理的软件为SPSS 22.0, $P < 0.05$ 时,提示数据之间的差异显著,有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组卵巢癌患者治疗前后生活质量评分对比** 观察组卵巢癌患者生活质量评分改善情况显著优于对照组卵巢癌者( $P < 0.05$ ),见表1。

表1 两组卵巢癌患者治疗前后生活质量评分对比( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	例数	社会功能		生理功能		睡眠质量		情感功能	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	40	63.25 $\pm$ 3.58	95.34 $\pm$ 3.72	62.63 $\pm$ 3.89	95.79 $\pm$ 3.35	63.76 $\pm$ 3.59	93.71 $\pm$ 4.64	64.57 $\pm$ 3.62	93.47 $\pm$ 4.52
对照组	40	64.21 $\pm$ 3.64	84.31 $\pm$ 3.55	62.24 $\pm$ 3.58	86.58 $\pm$ 3.57	65.32 $\pm$ 3.72	84.69 $\pm$ 3.64	65.84 $\pm$ 3.64	84.57 $\pm$ 3.58
$t$		0.704	9.264	0.402	9.644	0.698	7.398	0.611	7.624
$P$		0.297	$< 0.001$	0.597	$< 0.001$	0.315	$< 0.001$	0.376	$< 0.001$

**2.2 两组卵巢癌患者并发症发生率比较** 两组卵巢癌患者并发症发生率分别为12.50%及10.00%,比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具体详细情况见下表2。

表2 两组卵巢癌患者并发症发生率比较[n(%)]

组别	例数	恶心呕吐	腹部不适	便秘	并发症发生率
试验组	40	2(5.00)	2(5.00)	1(2.50)	5(12.50)
对照组	40	1(2.50)	1(2.50)	2(5.00)	4(10.00)
$\chi^2$					1.164
$P$					0.276

**2.3 两组卵巢癌患者疾病控制率比较** 观察组卵巢癌患者疾病控制率显著高于对照组卵巢癌者,差异显著且具有统计学意义( $P < 0.05$ ),具体见下表3。

表3 两组卵巢癌患者疾病控制率对比[n(%)]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	疾病控制率
试验组	40	4(10.00)	13(32.50)	21(52.50)	2(5.00)	38(95.00)
对照组	40	0(0.00)	4(10.00)	27(67.50)	9(22.50)	31(77.50)
$\chi^2$						6.225
$P$						0.001

**2.4 两组卵巢癌患者满意率对比** 试验组卵巢癌患者总满意率显著高于对照组卵巢癌患者,差异显著且具有统计学意义( $P < 0.05$ ),具体详细情况见下表4。

表4 两组卵巢癌患者总满意率对比[n(%)]

组别	例数	非常满意	满意	不满意	总满意率
试验组	40	30(75.00)	8(20.00)	2(5.00)	38(95.00)
对照组	40	24(60.00)	7(17.50)	9(22.50)	31(77.50)
$\chi^2$					6.225
$P$					0.001

### 3 讨 论

资料表明,卵巢癌在女性群体中是发病率最高的癌症之一,致死率则高居第五位,所以对患者的生命安全造成了极大的危害,所以积极加强卵巢癌的高效防治对于提升卵巢癌患者的身体健康和生存率具有非常至关重要的作用<sup>[6]</sup>。对于卵巢癌的治疗,根治手术是一种常见的方式,且临床通常会在根治术后应用铂类药物联合紫杉醇,是当前临床针对卵巢癌的标准方案,这种方式虽然会获得突出的短期疗效,但这种方案会产生较强的毒副作用,所以很多患者会因为化疗的不良反应而无法顺利完成化疗。另一方面,化疗需要长期持续进行,但治疗不久后,大约为百分之十至百分之二十患者将会对治疗所用药物产生不同程度的耐药性,从而对药物的治疗效果产生不良影响,甚至会造成肿瘤复发和进展,使得患者的生存期得以缩短<sup>[7]</sup>。

所以,临床普遍认为基于铂类药物耐药性发生卵巢癌病情复发与转移患者的治疗复杂程度较高,难度更大,因此科学应用以铂类药物为代表的化疗药物是非常重要的<sup>[8]</sup>。近些年来,临床在铂耐药复发卵巢癌的治疗中逐步引入了新的治疗技术和药物,特别是生物靶向药物研究和生产技术的持续发展和进步,这一方式也逐步引入了铂耐药复发卵巢癌的治疗之中。临床研究表明,因靶向治疗药物具有良好的治疗效果,且药物的毒副作用较低,所以在众多恶性肿瘤的治疗中均得到了越来越广泛的应用<sup>[9]</sup>。根据国外相关临床研究表明,大部分的复发性卵巢癌与癌细胞血管增生和转移有着非常紧密的联系,可作用于血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2),通过阻断其信号通路来对血管增生和转移产生抑制作用,阿帕替尼则是临床常用的一类靶向药物,该药物是一类络氨酸激酶抑制剂,能够对VEGFR-2选择性的产生抑制作用而产生抗癌效果,并且阿帕替尼使用方式为口服,非常的方便,治疗期间的毒副作用也比较少,安全性较高。

姚书娜等<sup>[10]</sup>在其研究报道中称,阿帕替尼对于铂耐药复发卵巢癌患者的病情发展具有显著治疗作用,70%-80%的患者都能取得良好的疾病控制效果,与此同时,大量的案例表明,单纯的采用阿帕替尼的疗效不够理想,通过和其它药物联合使用则能够明显提升治疗效果。依托泊苷则属于一类在DNA拓扑异构酶Ⅱ产生作用进而对瘤血管DNA阻碍的治疗药物,以此产生良好的周期性抗肿瘤效果,对于提升阿帕替尼的疗效十分有利,因此这一方案在铂耐药复发卵巢癌患者乃至众多恶性肿瘤疾病的治疗中均得到了广泛的应用。

本次研究结果显示,观察组卵巢癌患者疾病控制率显著高于对照组卵巢癌者( $P<0.05$ ),观察组卵巢癌患者生活质量评分改善情况显著优于对照组卵巢癌者( $P<0.001$ );两组卵巢癌患者用药期间患者出现的并发症发病率相比无明显差异( $P>0.05$ ),试验组卵巢癌患者满意率显著高于对照组卵巢癌患者

( $P<0.05$ ),这一结果也与刘建婷<sup>[11]</sup>所报道的结论相符合,由此进一步证实了,在铂耐药复发卵巢癌治疗过程中采用甲磺酸阿帕替尼联合依托泊苷治疗的疗效显著优于采用甲磺酸阿帕替尼单药治疗,且不会明显增加用药不良反应,安全性较高,对于患者生活质量提高也十分有利,值得推广。

### 参考文献

- [1] 邵瑞雪,韩亮亮,陈晓红,等.阿帕替尼联合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].实用妇科内分泌电子杂志,2019,6(34):124-125.
- [2] 袁野,时海峰,邢磊.甲磺酸阿帕替尼联合依托泊苷治疗铂耐药复发转移性卵巢癌临床疗效观察[J].世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊),2020,20(81):214-215.
- [3] 程谟朝,徐妹丽,姚洪莹,等.小剂量阿帕替尼联合多西他赛对照多西他赛治疗二线及以上卵巢癌的疗效及安全性[J].中国医药指南,2018,16(13):203-204.
- [4] 刘红,王爱香,桑秀丽,等.甲磺酸阿帕替尼联合正念减压疗法对晚期卵巢癌患者的癌因性疲乏、自我效能感及肿瘤血管生长因子的影响[J].国际精神病学杂志,2021,48(2):316-319.
- [5] 刘飞,庄翠侠,叶斌,等.阿帕替尼单药对照吉西他滨单药治疗二线及以上化疗失败的晚期卵巢癌的临床观察[J].皖南医学院学报,2020,39(1):28-31,35.
- [6] 缪玉娥,刘海燕,衣启君,等.甲磺酸阿帕替尼联合腹腔灌注顺铂治疗合并腹腔积液的老年晚期卵巢癌的临床疗效[J].肿瘤药学,2019,27(12):2165-2168.
- [7] 李峰清,曹一鑫.甲磺酸阿帕替尼治疗晚期卵巢癌的临床效果及对人附睾蛋白4、血清甲胎蛋白、糖类抗原724和糖类抗原125的影响[J].黑龙江医药科学,2022,45(4):37-39.
- [8] 韩宇飞,张裕民,李凤梅,等.甲磺酸阿帕替尼联合培美曲塞、洛铂治疗复发性卵巢癌的短期疗效及临床观察[J].中国计划生育和妇产科,2022,38(20):2396-2400.
- [9] 郭虎林,王俏丽,李华,等.甲磺酸阿帕替尼对晚期卵巢癌化疗患者血清肿瘤标志物水平的影响[J].世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊),2020,20(81):189-190.
- [10] 姚书娜,姚志华,严正,等.安罗替尼联合依托泊苷口服治疗铂类耐药或难治性晚期卵巢癌的临床疗效观察[J].中国医药导刊,2021,23(2):100-103.
- [11] 刘建婷,张荣生,邓天丽,等.替吉奥阿帕替尼治疗晚期难治性卵巢癌的疗效对比及药物对HE4CA125及CA199的影响[J].河北医学,2020,27(11):1321-1324.