

聚乙二醇化脂质体阿霉素治疗复发性卵巢癌的中国专家共识

中华医学会妇科肿瘤学分会

DOI:10.13283/j.cnki.xdfckjz.2017.01.030

1 前言

卵巢癌是最常见的妇科生殖系统肿瘤之一,其病死率居各类妇科肿瘤首位,其病理类型包括上皮性卵巢癌、生殖细胞肿瘤、性索间质瘤等,其中以上皮性卵巢癌为主,可占总体卵巢癌患者的 80%^[1]。根据杨念等^[2]统计结果,全国 32 个肿瘤登记点 2003 ~ 2007 年卵巢癌合计发病率为 8.28/10 万,城市地区卵巢癌的发病率(9.81/10 万)明显高于农村(3.12/10 万),死亡率为 3.31/10 万,严重威胁着妇女的健康,成为女性需重点预防的妇科恶性肿瘤。卵巢癌治疗一直是妇科肿瘤临床面临的最艰巨的挑战。手术治疗联合辅助化疗仍是初治患者基本的治疗方法,但晚期患者即使经上述治疗获得完全缓解,仍有 70% ~ 80% 出现复发^[3]。

复发性卵巢癌的治疗原则以减轻患者痛苦,提高生活质量,尽可能延长患者生存为目的。化疗是复发性卵巢癌的主要治疗手段,其方案选择应根据患者既往治疗的反应性、完全缓解的时间间隔等因素制定个体化的治疗方案,其中以停药与复发之间的时间间隔(RFI)最为重要。NCCN 指南建议复发卵巢癌可分为 3 类:(1)铂敏感性复发:对初期以铂类药物为基础的化疗达到临床缓解,在停止化疗后 6 个月以上复发;(2)铂耐药性复发:对初期以铂类药物为基础的化疗达到临床缓解,但停止化疗后 6 个月内复发;(3)难治性卵巢癌:经连续两种治疗方案,没有持续性临床获益的患者。制订方案时,常把铂耐药性和难治性患者考虑为一组,铂敏感性患者为一组。2015 年美国国家综合癌症网络(NCCN)指南推荐,对于铂敏感性患者,可选择的方案包括卡铂联合紫杉醇(1 类)^[4]、卡铂联合脂质体阿霉素(1 类)^[5]等;对于铂耐药性患者,可选择聚乙二醇化脂质体阿霉素、拓扑替康、吉西他滨、依托泊苷或贝伐单抗等。多项临床试验结果显示,聚乙二醇化脂质体阿霉素在复发卵巢癌治疗中显示出了独特的疗效。

2 聚乙二醇化脂质体阿霉素简介

脂质体是类似生物膜结构的双分子小囊,为具有单个或多个双层磷脂膜的囊泡,其主要成分是磷脂。从 1965 年 Bangham 发现脂质体后,1971 年 Gregoriadis 和 Rymen 首次报道将脂质体作为药物载体。20 世纪 80 年代末脂质体开始作为蒽环类抗肿瘤药物的有效载体,但早期脂质体阿霉素因稳定性差、药物易渗漏、储存期限短、组织靶向性差和易被网状内皮系统(Reticulo-Endothelial System, RES)迅速清除等因素应用受限。直到聚乙二醇化脂质体阿霉素(pegylated liposomal doxorubicin, PLD)问世,其在传统脂质体外经聚乙二醇(PEG)修饰,PEG 高度亲水性,可阻止血浆蛋白吸附,调理于脂质体表面^[6],减少 RES 的吞噬吸收,逃避免疫系统的拦截,延长药物在体内的循环时间^[7]。

聚乙二醇化脂质体阿霉素改变了普通阿霉素在体内的代谢分布,大量实验证实聚乙二醇化脂质体阿霉素具有以下一些特点:(1)清除率降低(1:93.86),半衰期延长(聚乙二醇化脂质体阿霉素的半衰期约为 55 ~ 70h,而普通阿霉素约为 10min);(2)由于实体瘤的高通透性和滞留效应(enhanced permeability and retention effect, EPR)的存在,聚乙二醇化脂质体阿霉素可以向肿瘤组织富集,提高肿瘤组织内的药物浓度(约为普通阿霉素的 20 倍)^[8];(3)由于脂质体载药后药物在体内重新分布,使心、肾、胃肠道组织内药物浓度明显减少,故可减轻对这些器官的毒性作用,尤其是降低阿霉素对心脏的毒性。实验结果表明:脂质体载药使阿霉素对心肌选择性毒性作用减轻或消失,心肌内药物含量明显降低。

3 聚乙二醇化脂质体阿霉素在临床中的应用

3.1 聚乙二醇化脂质体阿霉素的临床证据

聚乙二醇化脂质体阿霉素首先被应用于治疗耐药型卵巢癌。在一项对比聚乙二醇化脂质体阿霉素与拓扑替康单药治疗复发卵巢癌的随机 III 期临床试验中, Gordon 等^[9]比较了 50mg/m² 聚乙二醇化脂质体阿

霉素($n=239$)与拓扑替康($n=235$)的疗效,两组总反应率分别为 19.7% 和 17.0%,中位 OS 分别为 60 周和 56.7 周,无统计学差异。但在亚组分析中,对于敏感型患者,PLD 组较拓扑替康组更有效,中位 PFS 分别为 28.9 周和 23.3 周($P=0.037$),中位 OS 分别为 108 周和 71.1 周($P=0.008$)。在毒副作用方面,拓扑替康组较聚乙二醇化脂质体阿霉素组更易发生 4 度毒性,分别为 71.1% 和 17.2%。聚乙二醇化脂质体阿霉素组主要的毒性反应为手足综合征(palmoplantar erythrodysesthesia, PPE)和黏膜炎,发生率分别为 49% 和 40%,但 3/4 度毒性的发生率仅为 22.8% 和 8.3%;拓扑替康组的主要不良反应为血液学毒性,90.2% 的患者发生血液学毒性,其中 3/4 度毒性反应占 60% 以上,经常需调整剂量及 G-CSF 支持治疗。

在另一项 III 期多中心随机对照临床试验研究中, Ferrandina 等^[10] 将 153 例复发铂耐药卵巢癌患者随机分成 PLD 组($n=76$)与吉西他滨组($n=77$), PLD 单药剂量为 $40\text{mg}/\text{m}^2$ 。结果显示, PLD 的客观缓解率虽低于吉西他滨组,分别为 16% 和 29% ($P=0.056$),但在生存率方面, PLD 组优于吉西他滨组,中位 OS 分别为 56 周和 51 周($P=0.048$),尤其是对于 RFI 在 7~12 个月患者, OS 获益更大($P=0.013$);在不良反应方面, PLD 组的 3/4 度中性粒细胞减少发生率低于吉西他滨组,分别为 7% 和 22% ($P=0.007$),吉西他滨组需要更多的 G-CSF 的支持, PLD 组的 3/4 度 PPE 发生率高于吉西他滨组,分别为 6% 和 0%,但两者无统计学差异($P=0.061$);在国际 QOL 评分上,共 121 例患者完成了 QOL 调查,在基线调查时,两组 QOL 评分无差异,但在治疗后, PLD 组的 QOL 评分优于吉西他滨组($P < 0.05$)。

Pujade-Lauraine 等^[11] 在一项开放标记的随机 III 期临床试验研究中,共入组 361 例患者,对比贝伐单抗联合或不联合化疗药物对耐药型卵巢癌的疗效和毒副作用,化疗选择的药物包括 PLD,使用剂量为 $40\text{mg}/\text{m}^2$,结果显示,联合组与化疗组的总缓解率分别为 27.3% 和 11.8% ($P=0.001$),中位 PFS 分别为 6.7 个月和 3.4 个月,中位 OS 分别为 16.6 个月和 13.3 个月,不良反应相当。Kudoh 等^[12] 研究了 PLD 联合贝伐单抗治疗铂耐药型卵巢癌,共入组 30 例, ORR 为 33%,疾病控制率(CR+PD+SD)达到 73%, PFS 为 6 个月,患者耐受良好。

鉴于在以上研究中, PLD 对敏感型卵巢癌患者获益更大,因此, Pujade 等^[13] 设计了 CALYPSO 实验中,对 976 例复发性卵巢癌患者,采用以 PLD 为基

础的 CD 方案(卡铂联合 PLD)对比 CP 方案(卡铂联合紫杉醇), PFS 分别为 11.3 个月、9.4 个月($HR=0.82, P < 0.001$), CD 组较 CP 组复发风险降低了 18%。Gladieff 等^[14] 对部分铂类敏感卵巢癌患者, CD 组与 CP 组 PFS 分别为 9.4 个月、8.8 个月($HR=0.73, P < 0.001$), CD 组较 CP 组的复发风险降低了 27%。在不良反应方面, Brundage 等^[15] 健康相关生活质量的数据, CD 组在疼痛、失眠、神经毒性和形体改变上都优于 CP 组。

Weber 等^[16] 对 81 例铂类敏感的复发卵巢癌,卡铂联合 PLD 单臂试验研究结果显示,总体 ORR 率为 65.4% (CR:39.5%, PR:25.9%),中位 PFS 为 13.6 个月,中位 OS 为 38.9 个月;主要不良反应是血液学毒性,非血液学毒性发生率较低,患者耐受良好。

3.2 聚乙二醇化脂质体阿霉素一致性评价 1999 年美国国家食品与药品监督管理局(FDA)正式批准聚乙二醇化脂质体阿霉素(Caelyx)用于治疗紫杉醇和铂类耐药的卵巢上皮性癌,随后聚乙二醇化脂质体阿霉素(Caelyx)进入中国市场。但由于其生产公司 Ben Venus Laboratories(简称“BVL 公司”)质量管理存在缺陷,于 2011 年被国家食品药品监督管理局(SFDA)召回退市。在国内,国产仿制品也陆续上市。试验证实,国产盐酸多柔比星脂质体注射液(多美素)与原研药(Caelyx)具有生物等效性。

3.3 推荐的适用人群 基于聚乙二醇化脂质体阿霉素的特点及临床证据,对于下述患者,可用聚乙二醇化脂质体阿霉素联合(不联合)铂类治疗:(1)耐药型卵巢癌患者化疗的优先选择之一;(2)敏感型卵巢癌患者化疗的选择之一;(3)既往治疗紫杉醇过敏,不能耐受的患者;(4)既往治疗出现周围神经毒性的患者;(5)对脱发、恶心/呕吐等不良反应特别关注的患者;(6)身体虚弱,骨髓功能较差的患者;(7)伴有大块或伴有淋巴转移的卵巢癌;(8)对生活质量要求较高的患者。

3.4 卵巢癌推荐方案 复发性铂类敏感的卵巢癌患者,推荐 CD 方案:聚乙二醇化脂质体阿霉素: $30\text{mg}/\text{m}^2$, iv. ($>1\text{h}$), 第 1 天;卡铂:AUC 5, iv. ($>1\text{h}$), 第 1 天;Q4W。复发性铂类耐药的卵巢癌患者,推荐聚乙二醇化脂质体阿霉素单药方案或聚乙二醇化脂质体阿霉素联合贝伐单抗方案:单药方案:聚乙二醇化脂质体阿霉素: $40\sim 50\text{mg}/\text{m}^2$ 单药, iv. ($>1\text{h}$), 第 1 天, Q4W;联合方案:聚乙二醇化脂质体阿霉素: $40\text{mg}/\text{m}^2$, iv. ($>1\text{h}$), 第 1 天;贝伐单抗 $10\text{mg}/\text{kg}$, iv. ($>1\text{h}$), 第 1、15 天, Q4W。

4 聚乙二醇化脂质体阿霉素不良反应管理

4.1 聚乙二醇化脂质体阿霉素的使用方法 根据

推荐剂量和患者的体表面积确定 PLD 的使用剂量,使用 5% 葡萄糖注射液稀释。配液时如发生药液与皮肤或黏膜相接触,立即用肥皂水清洗;不得与其他药物混合使用。起始给药速率应不大于 8~10 滴/min,如 10~30min 无不良反应,剩余药物可在 60min 内给药完毕。

4.2 聚乙二醇化脂质体阿霉素不良反应管理 文献报道,PLD 的主要不良反应包括滴注反应、口腔黏膜炎、手足综合征、胃肠道反应、超敏反应、骨髓抑制及心脏毒性。其中骨髓抑制最常见,口腔黏膜炎和手足综合征是 PLD 的主要剂量限制毒性。妇科恶性肿瘤^[13]应用聚乙二醇化脂质体阿霉素剂量在 30mg/m²,4 周方案时,总体手足综合征的发生率为 38.6%,3~4 级手足综合征的发生率是 0%。应用 PLD^[17]剂量在 40mg/m²,4 周方案时,总体手足综合征的发生率为 29%,3~4 级手足综合征的发生率是 5%。

手足综合征:一般患者在治疗 3~4 周期可出现这种反应,其与剂量和用法有关,可通过积极预防、调整剂量和药物治疗得到有效控制,极少数严重患者可能需停药。临床上对手足综合征的治疗主要以预防和支持为主,对症处理有:(1)手部和脚部使用降温包,或将手脚浸泡在较冷的水中;(2)手足涂抹保湿乳霜可减轻皮肤脱屑、溃疡和疼痛的症状;(3)减少药物剂量,或停止治疗一段时间,通常在停药后症状即会有所改善,停药 2~3 天后症状不见好转,改用药物治疗。使用药物预防或治疗:(1)口服 VB6:患者在输注前,每天口服 VitB6,100mg, tid, d1~d7;(2)地塞米松:10mg,口服或静脉注射连用 3~4 天;(3)塞来昔布:患者在输注前,200mg, bid,可降低 53% 的手足综合征发生风险;(4)氨磷汀:500mg,静注,化疗前 30min 用药,第 1,3,8 天;(5)局部外用药物:地塞米松软膏、10% 尿嘧啶油膏、尿素霜、二甲亚砷;(6)中医中药治疗。

5 结 语

妇科恶性肿瘤的治疗方案均以延长无铂治疗间期为目的。对于复发卵巢癌,铂类联合 PLD 显著延长了无铂治疗间期,并且与铂类联合紫杉醇有不同的不良反应谱,患者耐受性更好,是复发卵巢癌的二线选择。目前,PLD 治疗在妇科肿瘤的治疗数据主要来自国外的临床研究,国内多美素治疗铂耐药复发性卵巢癌的临床试验正在进行。

主要执笔者:马丁、沈铿、谢幸、孔北华

审阅专家(姓氏拼音排序):崔恒、王建六、吴令英、向阳

专家组成员(姓氏拼音排序):陈刚、陈亦乐、程

文俊、程晓东、崔恒、狄文、高雨农、黄欧平、康山、孔北华、李力、梁志清、廖秦平、刘继红、吕卫国、马丁、曲芑芑、沈铿、宋静慧、陶光实、万小平、王丹波、王建六、王世宣、汪辉、吴令英、吴小华、向阳、谢幸、辛晓燕、徐丛剑、杨佳欣、赵卫东、赵霞、郑建华、周先荣、朱根海

感谢石药集团对制定本共识的大力支持!

参 考 文 献

- [1] Chan JK, Cheung MK, Husain A, et al. Patterns and progress in ovarian cancer over 14 years [J]. *Obstet Gynecol*, 2006, 108 (3pt1): 521-528
- [2] 杨念念, 严亚琼, 龚洁, 等. 中国 2003~2007 年卵巢癌发病与死亡分析 [J]. *中国肿瘤*, 2012, 21 (6): 401-405
- [3] 易晓芳, 丰有吉. 复发性卵巢癌的化疗进展 [J]. *肿瘤学杂志*, 2006, 12 (2): 99-102
- [4] Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2. 2 trial [J]. *Lancet*, 2003, 361 (9375): 2099-2106
- [5] Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (20): 3323-3329
- [6] Sadzuka Y, Tsuruda T, Sonobe T. The characterization and cytotoxicity of mixed PEG-DSG modified liposomes [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2005, 125 (1): 149-157
- [7] Cattel L, Ceruti M, Dosio F. From conventional to stealth liposomes: a new frontier in cancer chemotherapy [J]. *J Chemother*, 2004, 16 (Suppl 4): 94-97
- [8] Gabizon A, Shmeeda H, Barenholz Y. Pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin: review of animal and human studies [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2003, 42 (5): 419-436
- [9] Gordon AN, Tonda M, Sun S, et al. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 95 (1): 1-8
- [10] Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D, et al. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26 (6): 890-896
- [11] Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32 (13): 1302-1308
- [12] Kudoh K, Takano M, Kouta H, et al. Effects of bevacizumab and pegylated liposomal doxorubicin for the patients with recurrent or refractory ovarian cancers [J].

- Gynecol Oncol, 2011, 122(2):233-237
- [13] Pujade LE, Wagner ULE, Gebiski V, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin compared with paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(20):3323-3329
- [14] Gladiéff L, Ferrero A, De Rauglaudre G, et al. Carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin versus carboplatin and paclitaxel in partially platinum-sensitive ovarian cancer patients; results from a subset analysis of the CALYPSO phase III trial[J]. Ann Oncol, 2012, 23(5):1185-1189
- [15] Brundage M, Gropp M, Mefti F, et al. Health-related quality of life in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer—results from the CALYPSO trial[J]. Ann Oncol, 2012, 23(8):2020-2027
- [16] Weber B, Lortholary A, Mayer F, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin in late-relapsing ovarian cancer; a GINECO group phase II trial[J]. Anticancer Res, 2009, 29(10):4195-4200
- [17] Pignata S, Scambia G, Pisano C, et al. A multicentre phase II study of carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line chemotherapy for patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma; the END-1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) group[J]. British J Cancer, 2007, 96(11):1639-1643
- (收稿日期 2016-09-07)

《现代妇产科进展》杂志征订启事

《现代妇产科进展》杂志,是由中华人民共和国教育部主管,山东大学主办的国家级学术期刊。由全国著名妇产科专家孔北华教授任主编。创刊 20 多年来一贯执行“理论联系实际,普及与提高相结合”的办刊原则,始终奉行“慎审校,不骄傲,广求教”的编辑方针,不断完善自我,提高办刊水平。

本刊现为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊),中国医学核心期刊(中国医学科学院医学情报信息研究所),中文核心期刊(《中文核心期刊要目总览》2014 版),中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊,中国学术期刊(光盘版)独家期刊。本刊以广大妇产科及有关学科的医务工作者为主要读者对象,报道妇科学、产科学、生殖医学、计划生育学及妇幼保健学的科研成果及临床诊、治、防经验。设有临床热点问题讨论、述评、论著、短篇论著、综述、病例报告、临床病例讨论等栏目。《现代妇产科进展》已全面启用网络采编办公平台(网址:www.xdfckjz.com),投稿方式全部为网上投稿,作者可在线查询审稿进展,大幅缩短了用稿周期,提高了稿件的录用率。欢迎广大读者、作者、编者继续支持我们的工作,积极投稿!

欢迎订阅《现代妇产科进展》!!

邮发代号:24-104

2017 年全年订价:96 元,每期订价:8.00 元,全国邮局均可订阅。

编辑部地址:山东省济南市文化西路 107 号,邮编:250012 电话:0531-82169201;0531-82169200

如邮局订阅不方便或错过邮订时间可直接汇款至编辑部订阅。