

紫杉醇、紫杉醇脂质体和白蛋白结合型紫杉醇在头颈肿瘤中的疗效比较

郑璐, 胡静, 许权, 叶栋, 童晶涛, 王晶晶(宁波市医疗中心李惠利医院放疗科, 浙江 宁波 315040)

摘要: 目的 探讨紫杉醇(paclitaxel, PTX)、PTX 脂质体(paclitaxel liposome, L-PTX)和白蛋白结合型 PTX(albumin bound paclitaxel, nab-PTX)在头颈肿瘤中的疗效。方法 采用回顾性研究, 收集整理 2017 年 1 月—2018 年 6 月 69 例宁波市医疗中心李惠利医院头颈恶性肿瘤患者的临床资料, 其中 31 例 PTX 联合卡铂治疗为 PTX 组, 26 例 L-PTX 联合卡铂治疗为 L-PTX 组, 12 例 nab-PTX 联合卡铂治疗为 nab-PTX 组。比较 3 组患者近期临床疗效以及不良反应情况。结果 Nab-PTX 组患者的近期疗效优于 PTX 组(66.67% vs 32.26%, $\chi^2=4.209$, $P=0.040$)。L-PTX 组患者中性粒细胞减少发生率高于 PTX 组($\chi^2=4.079$, $P=0.043$), 白细胞减少发生率高于 PTX 组($\chi^2=4.422$, $P=0.035$)和 nab-PTX 组($\chi^2=5.640$, $P=0.018$); nab-PTX 组患者脱发、恶心呕吐、腹泻等不良反应发生率低于 PTX 组($\chi^2=5.530$, $P=0.019$; $\chi^2=6.423$, $P=0.011$; $\chi^2=4.438$, $P=0.035$)和 L-PTX 组($\chi^2=5.025$, $P=0.025$; $\chi^2=5.025$, $P=0.025$; $\chi^2=5.088$, $P=0.024$), 周围神经炎发生率低于 PTX 组($\chi^2=4.711$, $P=0.030$)。结论 Nab-PTX 联合卡铂治疗头颈肿瘤的近期疗效显著, 患者不良反应明显减少。

关键词: 紫杉醇; 紫杉醇脂质体; 白蛋白结合型紫杉醇; 头颈肿瘤

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)11-1391-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.11.016

引用本文: 郑璐, 胡静, 许权, 等. 紫杉醇、紫杉醇脂质体和白蛋白结合型紫杉醇在头颈肿瘤中的疗效比较[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(11): 1391-1394.

Comparison of the Efficacy of Paclitaxel, Paclitaxel Liposome and Albumin Bound Paclitaxel in Head and Neck Tumors

ZHENG Lu, HU Jing, XU Quan, YE Dong, TONG Jingtao, WANG Jingjing(Department of Radiotherapy, Ningbo Medical Center Lihuli Hospital, Ningbo 315040, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the efficacy of paclitaxel(PTX), PTX liposome(L-PTX) and albumin bound paclitaxel(nab-PTX) in head and neck tumors. **METHODS** A total of 69 patients with head and neck cancer who were admitted to our hospital from January 2017 to June 2018 were enrolled. Among them, 31 patients received PTX plus carboplatin as PTX group, 26 patients received L-PTX plus carboplatin as L-PTX group, 12 patients received nab-PTX combined with carboplatin as nab-PTX group. The short-term clinical efficacy and adverse reactions of the 3 groups were compared. **RESULTS** The response rate of the nab-PTX group was higher than that of the PTX group(66.67% vs 32.26%, $\chi^2=4.209$, $P=0.040$); the incidence of neutropenia in the L-PTX group was higher than in the PTX group($\chi^2=4.079$, $P=0.043$), and the incidence of leukopenia was higher than in the PTX group($\chi^2=4.422$, $P=0.035$) and the nab-PTX group($\chi^2=5.640$, $P=0.018$); the incidence of adverse reactions such as alopecia, nausea and vomiting, diarrhea in the nab-PTX group was lower than that in the PTX group($\chi^2=5.530$, $P=0.019$; $\chi^2=6.423$, $P=0.011$; $\chi^2=4.438$, $P=0.035$) and L-PTX group($\chi^2=5.025$, $P=0.025$; $\chi^2=5.025$, $P=0.025$; $\chi^2=5.088$, $P=0.024$), the incidence of peripheral neuritis was lower than that of PTX group($\chi^2=4.711$, $P=0.030$). **CONCLUSION** Nab-PTX combined with carboplatin is effective in the treatment of head and neck tumors, and the adverse reactions are milder.

KEYWORDS: paclitaxel(PTX); paclitaxel liposome(L-PTX); albumin bound paclitaxel(nab-PTX); head and neck tumors

头颈肿瘤是指唇、口腔和咽部的恶性肿瘤^[1]。近年来, 受多种因素的影响, 头颈肿瘤的临床发病率不断升高。据全球肿瘤流行病学统计数据估算, 2012 年全球头颈部恶性肿瘤新发病例约为 52.9 万例, 占除皮肤癌以外所有恶性肿瘤新发病例的 3.76%。同时期, 中国新发头颈部恶性肿瘤病例约为 6.1 万例, 占 1.99%, 中国是头颈肿瘤的高发地

区^[2]。化疗是头颈肿瘤非手术治疗的主要方法。紫杉醇(paclitaxel, PTX)作为双萜紫杉烷类抗肿瘤药物, 属于大分子细胞毒性药物, 可直接杀死肿瘤细胞^[3], 被广泛应用于多种恶性肿瘤的临床治疗。然而, 由于水溶性极差和不良反应发生率高, 缺点, PTX 的临床应用也存在诸多限制。对此, 科学家以降低毒性和提高疗效为出发点, 研制了脂

基金项目: 宁波市自然科学基金项目(2018A610361); 宁波市领军和拔尖人才培养工程择优资助科研项目(NBLJ201801032); 浙江省医药卫生平台计划(骨干人才 B 类)(2015RCB025)

作者简介: 郑璐, 女, 硕士, 副主任医师

Tel: 13486688768

E-mail: zhenglu2008@139.com

质体型(paclitaxel liposome, L-PTX)和白蛋白结合型(albumin bound paclitaxel, nab-PTX)等新剂型 PTX, 在提高临床疗效的同时, 降低不良反应的发生^[4-5]。目前, 国内外关于 3 种 PTX 的临床对照研究十分匮乏。本研究回顾性分析了普通 PTX、L-PTX 和 nab-PTX 分别联合卡铂治疗头颈肿瘤的近期临床疗效和不良反应, 旨在对比 3 种 PTX 的临床应用效果, 寻找更加高效且低毒的化疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准: ①均经病理组织学证实为进展期或确诊无法手术的Ⅲ期/Ⅳ期头颈恶性肿瘤; ②治疗前经胸部计算机断层扫描显像 CT、腹部 B 超、头颅核磁共振成像 MRI、全身骨扫描 ECT 等检查, 排除肺、肝、脑、骨等远处转移; ③既往无其他恶性肿瘤史。排除标准: ①合并严重心、肝、脑、肺、肾等疾病; ②未完成治疗方案; ③同时接受其他抗肿瘤治疗。

根据纳入及排除标准, 收集 2017 年 1 月—2018 年 6 月期间宁波市医疗中心李惠利医院收治的 69 例头颈恶性肿瘤患者的临床资料, 进行回顾性分析。根据其治疗方法的不同进行分组, 其中应用 PTX 联合卡铂治疗 31 例为 PTX 组, L-PTX 联合卡铂治疗 26 例为 L-PTX 组, nab-PTX 联合卡铂治疗 12 例为 nab-PTX 组。

1.2 方法

所有患者均联合卡铂(齐鲁制药有限公司, 国药准字: H20020181; 规格: 10 mL : 50 mg) 300 mg·m⁻² 静脉滴注, 滴注时间 ≥ 1 h, d₁。同时, PTX 组患者静脉滴注 PTX(扬子江药业集团有限公司, 国药准字: H20053001; 规格: 5 mL : 30 mg) 135 mg·m⁻², d₁。给药前 30 min, 患者静脉注射地塞米松 10 mg, 雷尼替丁 100 mg, 肌肉注射异丙嗪 25 mg。L-PTX 组患者静脉滴注 L-PTX(南京绿叶思科药业有限公司, 国药准字: H20030357; 规格: 每支 30 mg) 130~170 mg·m⁻², 3 h 静脉滴注完成, d₁。地塞米松、雷尼替丁、肌肉注射异丙嗪用药同 PTX 组。nab-PTX 组患者取 nab-PTX(Abraxis BioScience, LLC, 注册证号: H20091059; 规格: 100 mg) 130 mg·m⁻², 使用专用输液器 30 min 内静脉滴注完毕, d_{1,8}。治疗以 3~4 周为 1 周期, 每例患者化疗 2~4 个周期, 最多不超过 6 个周期。

1.3 观察指标

1.3.1 近期临床疗效 参考实体瘤疗效评价标准: 所有病灶消失, 病理淋巴结短直径 ≤ 10 mm 以下为完全缓解(complete remission, CR); 靶病灶直径之和减少 ≥ 30% 为部分缓解(partial remission, PR); 靶病灶直径之和减少 < 30%, 直径和相对增加 < 20% 为疾病稳定(stable disease, SD); 靶病灶直径之和增加 ≥ 30% 为疾病进展(progressive disease, PD)。治疗有效率(response rate, RR)=(CR+PR)/总病例数×100%; 疾病控制率(disease control rate, DCR)=(CR+PR+SD)/总病例数×100%。

1.3.2 不良反应 根据 2013 年世界卫生组织制定的抗癌药物急性和亚急性不良反应分级标准, 描述化疗后不良反应的发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件, 计数资料用 % 表示, 采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者的基线资料比较

3 组患者的性别、年龄、KPS 评分、肿瘤位置、病理类型、临床分期等基线资料比较差异无统计学意义。结果见表 1。

表 1 69 例头颈肿瘤患者入组时基线资料

Tab. 1 Baseline data of 69 patients with head and neck tumors enrolled

基线资料	PTX 组	L-PTX 组	nab-PTX 组
性别/例			
男	17	13	7
女	14	13	5
年龄/岁	67.30±6.21	68.02±6.50	68.17±3.67
KPS 评分/分	68.30±3.84	68.01±4.03	68.02±6.17
肿瘤位置/例			
鼻咽癌	17	15	8
鼻腔癌	6	5	2
口咽癌	5	4	1
喉癌	3	2	1
病理类型/例			
鳞状细胞癌	24	17	9
腺样囊性癌	5	8	3
其他	2	1	0
临床分期/例			
Ⅲ期	14	13	6
Ⅳ期	17	13	6

2.2 3 组患者的近期疗效比较

PTX 组、L-PTX 组和 nab-PTX 组患者的 RR 分别为 32.26%(10/31)、53.85%(14/26)、66.67%(8/12); DCR 分别为 58.06%(18/31)、80.77%(21/26)、83.33%(10/12)。与 L-PTX 组比

较, PTX 组、nab-PTX 组患者的 RR 和 DCR 差异无统计学意义。nab-PTX 组患者的 RR 高于 PTX 组($\chi^2=4.209$, $P=0.040$)。结果见表 2。

表 2 3 组患者的近期疗效比较

Tab. 2 Comparison of short-term effects of 3 groups of patients

分组	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	RR/%	DCR/%
PTX 组	5	5	8	13	32.26	58.06
L-PTX 组	6	8	7	5	53.85	80.77
nab-PTX 组	3	5	2	2	66.67	83.33

2.3 3 组患者的不良反应情况比较

3 组患者贫血、肾功能损伤和关节肌肉疼痛等不良反应发生率比较差异无统计学意义。L-PTX 组患者中性粒细胞减少发生率高于 PTX 组($\chi^2=4.079$, $P=0.043$), 白细胞减少发生率高于 PTX 组($\chi^2=4.422$, $P=0.035$)和 nab-PTX 组($\chi^2=5.640$, $P=0.018$)。nab-PTX 组患者脱发、恶心呕吐、腹泻等不良反应发生率低于 PTX 组($\chi^2=5.530$, $P=0.019$; $\chi^2=6.423$, $P=0.011$; $\chi^2=4.438$, $P=0.035$)和 L-PTX 组($\chi^2=5.025$, $P=0.025$; $\chi^2=5.025$, $P=0.025$; $\chi^2=5.088$, $P=0.024$), 周围神经炎发生率低于 PTX 组($\chi^2=4.711$, $P=0.030$)。结果见表 3。

3 讨论

PTX 是紫杉烷类二萜化合物, 具有极为独特的抗肿瘤机制。药物研究显示, 其抗肿瘤机制主要在于改变正常的细胞周期^[6]。PTX 能通过被动扩散经细胞膜直接作用于细胞微管, 增加微管二聚体的数量和聚合速度, 抑制纺锤体的正常形成, 将细胞周期阻断于 G2/M 周期, 从而导致肿瘤细胞的异常有丝分裂。通过诱导 Raf-1 的级联反应, 增加部分细胞的 p53 表达, 使肿瘤细胞周期在 G1 期

阻滞死亡。除此以外, PTX 诱导 Bcl-2 蛋白的磷酸化, 可抑制其与 Bax 蛋白结合形成异源二聚体, 使得游离 Bax 水平增高, 为细胞凋亡创造有利条件。然而, PTX 的水溶性极低, 对药物作用部位选择性也较差, 容易造成多种不良反应^[7]。而随着医疗技术的不断发展和人们生活水平的提高, 患者对恶性肿瘤的临床疗效和治疗安全性提出了更高的要求。

L-PTX 是具有双分子层囊状结构的 PTX 衍生物, 表面被卵磷脂等包裹, 有助于降低 PTX 的不良反应和增加 PTX 的水溶性, 并且对肿瘤细胞和淋巴结有较强的靶向识别作用。因此, 相对于普通 PTX, L-PTX 具有更小的血药浓度-时间曲线下面积、更长的消除相半衰期、更高的清除率和更大的表观分布容积。多项临床研究^[8-9]结果表明, L-PTX 能减少 PTX 的多种不良反应, 其最大耐受剂量是传统 PTX 的 2~7 倍。

nab-PTX 是在普通 PTX 的基础上采用纳米技术, 将 PTX 与人血白蛋白结合形成平均直径为 130 nm 的颗粒, 利用肿瘤摄取营养的生物机制, 使抗癌药物聚集到肿瘤部位^[10]。相对于普通 PTX, nab-PTX 增加了肿瘤间质中的 PTX 浓度, 且治疗前不需要进行防过敏预处理, 兼具高效和低毒的特点。临床实践中, 已有大量学者^[11]在恶性肿瘤的临床治疗中就 nab-PTX 进行研究, 证实 nab-PTX 在临床疗效和安全性方面都要优于普通 PTX。本研究结果显示, nab-PTX 组患者的 RR 高于 PTX 组, 与过往研究一致, 再次验证了对于头颈肿瘤患者接受 nab-PTX 联合卡铂的化疗方案可以取得更好的临床疗效, 对头颈肿瘤的治疗有较高的应用价值。

表 3 3 组患者的不良反应情况比较

Tab. 3 Comparison of adverse reactions in three groups of patients

不良反应	PTX 组		L-PTX 组		nab-PTX 组		例(%)
	I~II 级	III~IV 级	I~II 级	III~IV 级	I~II 级	III~IV 级	
中性粒细胞减少	10(32.26)	2(6.45)	11(42.31)	6(23.08)	4(33.33)	0(0.00)	
白细胞减少	12(38.71)	5(16.13)	16(61.54)	5(19.23)	4(33.33)	1(8.33)	
脱发	16(51.61)	1(3.23)	13(50.00)	1(3.85)	2(16.67)	0(0.00)	
贫血	13(41.94)	4(12.90)	13(50.00)	2(7.69)	3(25.00)	0(0.00)	
恶心呕吐	17(54.84)	1(3.23)	13(50.00)	1(3.85)	2(16.67)	0(0.00)	
腹泻	11(35.48)	1(3.23)	11(42.31)	0(0.00)	1(8.33)	0(0.00)	
周围神经炎	16(51.61)	3(9.68)	9(34.62)	1(3.85)	3(25.00)	0(0.00)	
肾功能损伤	7(22.58)	2(6.45)	6(23.08)	1(3.85)	3(25.00)	0(0.00)	
关节肌肉疼痛	14(45.16)	3(9.68)	10(38.46)	1(3.85)	3(25.00)	0(0.00)	

不同类型 PTX 的不良反应有显著差别。PTX 常见的不良反应主要包括骨髓抑制、外周神经病变以及消化道不良反应^[12-13]，这是因为 PTX 在人体中经由肝脏代谢后通过胆汁排除。L-PTX 因其被卵磷脂包裹，稳定性更佳，因此，药物引发的各种不良反应的发生率相对于传统 PTX 显著降低。nab-PTX 的临床不良反应主要为血液学毒性，表现为白细胞和中性粒细胞降低以及贫血等，非血液学毒性主要表现为外周神经性麻木、脱发以及胃肠道反应，且不良反应多以 I~II 级为主，III~IV 级较少。研究中，nab-PTX 组仅发生 1 例白细胞减少，胃肠道不良反应的发生率和血液不良反应均显著降低，且患者经治疗后均可纠正。本组研究中，L-PTX 组患者中性粒细胞减少发生率高于 PTX 组，白细胞减少发生率高于 PTX 组和 nab-PTX 组；nab-PTX 组患者脱发、恶心呕吐、腹泻等不良反应发生率低于 PTX 组和 L-PTX 组，周围神经炎发生率低于 PTX 组，患者整体耐受性良好，与既往研究结果相似，表明 nab-PTX 治疗头颈肿瘤的安全性较高。此外，过往研究^[14]证实，nab-PTX 治疗时其给药方式和给药剂量也会影响不良反应的发生。国内外^[15]研究指出，相对于 260 mg·m⁻² 每 3 周 1 次的给药方式，130 mg·m⁻²，d₁₋₈(21 d 为 1 个化疗周期)的给药方式具有更好的疗效及耐受性，可获得更好的临床获益-风险比。本研究基于过往研究结果，nab-PTX 组患者采用该种给药方式，所有患者均顺利完成治疗，耐受性较好。

我国是头颈肿瘤高发国家，探讨高效且安全的头颈肿瘤化疗方案，是我国肿瘤临床医学研究的重点课题。PTX 作为一种细胞毒类抗癌药物，可直接杀灭肿瘤细胞，延长患者生存周期。但不同类型的 PTX 治疗效果和治疗安全性有一定差异。本研究中观察到，与 PTX 和 L-PTX 相比，nab-PTX 联合卡铂治疗头颈肿瘤的近期疗效更佳，患者不良反应发生率更低，临床应用价值更为显著。然而，由于研究纳入病例数较少，研究时间较短，尚不能完全说明问题，后续研究将进一步持续纳入患者，分析不同类型 PTX 对头颈肿瘤患者的远期疗效，深入探讨不同类型 PTX 治疗头颈肿瘤的临床价值。

REFERENCES

- [1] WU C X, BAO P P, HUANG Z Z, et al. The patterns of head and neck cancer incidence in Shanghai from 2003 to 2012 [J]. *China Oncology*, 2017, 27(6): 406-414.
- [2] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, ERVIK M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [DB/OL]. Lyon, France: International agency for research on cancer, 2013 [2019-01-06]. <http://globocan.iarc.fr>
- [3] CHAN J K, BRADY M F, PENSON R T, et al. Weekly vs every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(8): 738-748.
- [4] JIN C L, ZHAO S P, ZHANG M, et al. Preparation and tumor inhibition effect of transferrin modified paclitaxel-loaded liposome [J]. *China Pharm(中国药房)*, 2016, 27(1): 44-47.
- [5] GRADISHAR W J. Albumin-bound paclitaxel: a next-generation taxane [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2006, 7(8): 1041-1053.
- [6] KUANG X J, WANG C X, ZOU L Q, et al. Recent advances in biosynthetic pathway and synthetic biology of taxol [J]. *China J Chin Mater Med(中国中药杂志)*, 2016, 41(22): 4144-4149.
- [7] YAN D D, ZHOU J S, XU X X, et al. Efficacy and toxicity of three different concurrent chemoradiotherapy in local advanced cervical cancer [J]. *Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学)*, 2017, 34(9): 1317-1321.
- [8] LIU Z L, CAI J X, ZHANG H. Meta analysis of paclitaxel liposome injection and common paclitaxel on efficacy and safety in treatment of gastric cancer [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志)*, 2016, 22(5): 221-225.
- [9] 武梦娇, 王峰, 宋丽杰, 等. 紫杉醇脂质体或常规紫杉醇联合 S-1 治疗进展期胃癌: 药代动力学、疗效及安全性的比较 [J]. *肿瘤*, 2016, 36(3): 303-309.
- [10] YOSHIOKA S, OTA C, MORIGUCHI Y. Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy containing nanoparticle albumin-bound paclitaxel(NabPTX) in operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2016, 43(5): 579-582.
- [11] TAKASHIMA T, KAWAJIRI H, NISHIMORI T, et al. Safety and efficacy of low-dose nanoparticle albumin-bound paclitaxel for HER2-negative metastatic breast cancer [J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(1): 379-383.
- [12] ISHIKAWA M, KAWAI M, MAEDA T, et al. Prediction of neutrophil reduction using plasma paclitaxel concentration after administration in patients with uterine, ovarian, or cervical cancers in an outpatient clinic [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 81(2): 399-411.
- [13] CAO Y, XIA Y Z, YAN J J. Analysis of 132 cases adcerse drug resctions of antineoplastic drugs [J]. *Pharm Today(今日药学)*, 2016, 26(3): 190-193.
- [14] LI X, AI B, ZHANG P, et al. Clinical research on albumin-bound paclitaxel-based therapy in advanced lung cancer [J]. *Chin J Lung Cancer(中国肺癌杂志)*, 2017, 20(7): 479-484.
- [15] CHEN H R, HUANG X W, WANG S T, et al. Nab-paclitaxel (abraxane)-based chemotherapy to treat elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a single center randomized and open-label clinical trial [J]. *Chin J Cancer Res*, 2015, 27(2): 190-196.

收稿日期: 2018-11-06

(本文责编: 沈倩)