

# 吉西他滨联合顺铂治疗晚期复发性卵巢癌 18 例疗效观察

孙 帅, 俞超芹, 张丹英, 姚睿媛, 程 雯, 白玲玲, 翟东霞  
(上海长海医院, 上海 200433)

**摘 要:** [目的] 评价吉西他滨联合顺铂(GP 方案)对多线化疗失败的晚期复发性卵巢癌的疗效及不良反应。[方法] 回顾性分析 18 例接受 GP 方案化疗的晚期复发性卵巢癌患者, 结合实体瘤疗效评估标准评价其临床疗效和安全性。[结果] GP 方案化疗 2 个周期后, 无完全缓解, 部分缓解 3 例, 病情稳定 4 例, 进展 11 例, 临床缓解率为 16.7%(3/18), 疾病控制率为 38.9%(7/18); 铂类敏感型与铂类耐药型复发性患者的疾病控制率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。PFS 为 1.3~7.7 个月, 中位 PFS 为 2.0 个月。生存质量控制率为 83.3%。主要不良反应为骨髓抑制及胃肠道反应。[结论] GP 方案对多线化疗失败的晚期复发性卵巢癌具有一定疗效, 能够改善患者生存质量, 且耐受性较好, 不良反应小。

**关键词:** 卵巢癌; 吉西他滨; 顺铂

中图分类号: R737.31 文献标识码: A 文章编号: 1671-170X(2018)09-0896-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.09.B011

## Gemcitabine Combined with Cisplatin in the Treatment of 18 Cases with Recurrent Ovarian Cancer

SUN Shuai, YU Chao-qin, ZHANG Dan-ying, YAO Rui-pin, CHENG Wen, BAI Ling-ling, ZHAI Dong-xia

(Changhai Hospital, Shanghai 200433, China)

**Abstract:** [Objective] To evaluate the effects of chemotherapy regimen of gemcitabine and cisplatin(GP regimen) in the treatment of advanced recurrent ovarian cancer with multi-line chemotherapy failure. [Methods] A retrospective analysis of 18 patients with advanced recurrent ovarian cancer treated with GP chemotherapy regimen. The clinical efficacy and security were evaluated by combining the efficacy evaluation criteria of solid tumors. [Results] After two cycles treatment of GP chemotherapy regimen, CR 0 case, PR 3 cases, SD 4 cases, and PD 11 cases. The objective response rate was 16.7%(3/18), disease control rate was 38.9%(7/18). There was no significant differences between the platinum-sensitive and platinum-resistant patients with recurrent at disease control rate ( $P>0.05$ ). PFS was 1.3~7.7 months and the median PFS was 2.0 months. The control rate of QOL was 83.3%. The main adverse reactions were myelosuppression and gastrointestinal reactions. [Conclusion] GP regimen has a certain efficacy in the treatment of advanced recurrent ovarian cancer with multi-line chemotherapy failure. It can improve the quality of life of patients, and has good tolerability and little adverse effects.

**Subject words:** ovarian cancer; gemcitabine; cisplatin

卵巢癌为女性三大生殖器官恶性肿瘤之一, 发病时多为晚期, 预后差, 其死亡率居妇科肿瘤首位<sup>[1]</sup>。卵巢癌最为常见是卵巢上皮性恶性肿瘤。手术为其治疗的首要方法, 紫杉醇联合铂类药物为治疗卵巢癌的一线化疗方案, 但有 50%~75% 患者在初治后复

发<sup>[2]</sup>。75%~80% 上皮性卵巢癌患者最初对化疗有反应, 其余则表现为原发耐药, 最终所有化疗患者至少 80% 出现耐药, 因此对化疗方案的耐药问题已经成为临床治疗的主要障碍, 探寻更好的复发后化疗方案显得尤为重要。现对 2010 年 2 月至 2017 年 2 月上海长海医院中医妇科应用吉西他滨联合顺铂方案(GP)对多线化疗失败的复发性卵巢癌患者的治疗进行回顾性分析, 评价其疗效及不良反应。

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81202963, 81603651)

**通讯作者:** 翟东霞, 副主任医师, 硕士; 上海长海医院中医妇科, 上海市杨浦区长海路 168 号(200433); E-mail: zhaidongx@163.com

**收稿日期:** 2017-08-23; **修回日期:** 2017-11-21

# 1 资料及方法

## 1.1 一般资料

2010年2月至2017年2月于上海长海医院中医妇科住院应用吉西他滨联合顺铂方案治疗的复发性卵巢癌患者共18例,平均年龄( $56.0 \pm 7.7$ )岁,确诊时间1.5~7年,复发0.5~4年。所有患者术后病理诊断均为卵巢腺癌(浆液性腺癌5例、低分化腺癌6例、浆液性囊腺癌7例),根据FIGO病理分期:Ⅱ期4例,Ⅲ期11例,Ⅳ期3例。18例患者化疗前KPS评分 $\geq 60$ 分,既往化疗10~33次,使用3~8种化疗方案,均未进行靶向治疗。以初治铂类化疗结束至肿瘤复发时间为标准, $< 6$ 个月属于铂类耐药型复发、 $\geq 6$ 个月为铂类敏感型复发。本次纳入病例中铂类敏感型11例,铂类耐药型7例。

## 1.2 卵巢癌复发诊断标准

包括肿瘤标志物升高、出现胸腹水、身体检查或影像学检查发现肿块、不明原因肠梗阻等,符合其中一条即为卵巢癌复发。

## 1.3 治疗方法

所有患者均采用吉西他滨联合顺铂方案全身化疗,参照卵巢癌NCCN临床实践指南,根据患者体表面积计算化疗药剂量,化疗第1、8d予患者吉西他滨静滴,每次用量为 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ ;顺铂为化疗第8~10d使用,每天用量为 $30\text{mg}/\text{m}^2$ ,化疗周期为21~28d。化疗前静滴谷胱甘肽护肝、泮托拉唑钠护胃、盐酸托烷司琼止呕治疗,并适当水化,以减少顺铂的肾毒性。

## 1.4 观察指标

通过2个周期化疗前后患者的一般情况、血常规、肝肾功能、肿瘤标志物、症状、影像学检查等指标来评价患者的疗效及不良反应。

疗效评价:(1)近期疗效:评定依据为WHO实体瘤疗效评估标准及国际妇科肿瘤学会(GCIG)卵巢癌疗效判断标准<sup>[3]</sup>:①完全缓解(complete response,CR):CR,治疗后可测量病灶消失和/或CA125值降至正常范围维持4周以上;②部分缓解(partial response,PR):PR,可测量病灶和/或CA125值下降 $\geq 50\%$ ;③SD(stable disease):病情稳定,可测量病灶和/或CA125值下降 $< 50\%$ 或无变化;④病情进展(progressive disease,PD):PD,病灶大小和/或CA125值持续增长。临床缓解率(objective response

rate,ORR)=CR+PR,疾病控制率(disease control rate,DCR)=CR+PR+SD。(2)远期疗效及随访:无进展生存期(progression free survival,PFS)。

生存质量:比较患者治疗2个周期前后的KPS评分变化,以对患者吉西他滨联合顺铂方案化疗前后的生存质量进行评估。

化疗不良反应:化疗毒性反应按照WHO抗癌药物的分度标准分为0~Ⅳ度。

## 1.5 统计学处理

采用SPSS 17.0中文版软件包进行相关数据统计分析。组间疾病控制率及患者治疗前后的KPS评分比较均采用非参数检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

# 2 结果

## 2.1 疗效

18例患者中,部分缓解(PR)2例,病情稳定(SD)4例,临床缓解率(ORR)为16.7%(3/18),疾病控制率(DCR)为38.9%(7/18)。铂类敏感型(11例)与铂类耐药型(7例)复发患者疾病控制率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )(Table 1)。18例患者PFS为1.3~7.7个月,中位PFS为2.0个月。

Table 1 The curative effect of gemcitabine combined cisplatin in patients with recurrent ovarian cancer

| Group              | CR | PR | SD | PD | DCR(%) | P     |
|--------------------|----|----|----|----|--------|-------|
| Platinum-sensitive | 0  | 1  | 3  | 7  | 36.3   | 0.659 |
| Platinum-resistant | 0  | 2  | 1  | 4  | 42.9   |       |

## 2.2 生存质量

化疗2个疗程后15例患者KPS评分较化疗前升高或平稳,生存质量控制率为83.3%(15/18),治疗前后KPS评分比较无统计学差异( $P > 0.05$ )(Table 2)。

Table 2 KPS score before and after chemotherapy

| Feature             | KPS            | P     |
|---------------------|----------------|-------|
| Before chemotherapy | $83.5 \pm 7.9$ | 0.341 |
| After chemotherapy  | $82.9 \pm 7.7$ |       |

## 2.3 化疗不良反应

该方案化疗可能出现骨髓抑制、恶心呕吐及肾功能异常等不良反应(Table 3)。18例患者化疗后无明显肾功能损伤者,有2例患者出现Ⅳ度血小板减少,及时予升血小板治疗后得以纠正。

**Table 3 The adverse reaction of GP chemotherapy regimen**

| Adverse reaction        | I | II | III | IV | Adverse reaction rate(%) |
|-------------------------|---|----|-----|----|--------------------------|
| WBC reduce              | 3 | 2  | 2   | 0  | 38.9                     |
| Thrombocytopenia        | 3 | 0  | 2   | 2  | 38.9                     |
| RBC reduce              | 4 | 0  | 0   | 0  | 22.2                     |
| Nausea and vomiting     | 2 | 1  | 0   | 0  | 16.7                     |
| Abnormal renal function | 0 | 0  | 0   | 0  | 0.0                      |

### 3 讨论

依据 NCCN 指南推荐,紫杉醇联合铂类药物为上皮性卵巢癌初始化疗的首选方案。美国妇科肿瘤学组将复发性卵巢癌分为化疗敏感型、化疗耐药型、持续性及难治性卵巢癌 4 型。二线及后期化疗药物包括多西他赛、铂类、吉西他滨、依托泊苷、多柔比星脂质体和白蛋白结合型紫杉醇等。

吉西他滨属于抗代谢类抗癌药物,用药范围广,在多种恶性肿瘤治疗中疗效显著,如肺癌、胰腺癌、鼻咽癌、血液肿瘤等。同时它也是周期特异性抗肿瘤药,作为一种具有去甲基化的特异性 DNA 甲基化转移酶抑制剂,为核苷同系物,主要杀伤处于 S 期的细胞。在细胞内经脱氧胞嘧啶核苷激酶作用代谢为二磷酸核苷 (dFdCDP) 及三磷酸核苷 (dFdTDP),dFd-CDP 通过抑制核苷酸还原酶,导致 dCTP 减少;dFdTDP 直接与 dCTP 竞争 DNA,从而影响 DNA 合成<sup>[4]</sup>。顺铂抗癌作用强,与多种化疗药物联合用药具有协同作用,其为周期非特异性药物,作用于细胞 DNA 链内和链间交链,形成 DDP-DNA 复合物,干扰细胞合成 DNA<sup>[5]</sup>。

本文回顾性分析 18 例患者应用 GP 方案总的治疗临床缓解率为 16.7%,疾病控制率为 38.9%。吉西他滨联合顺铂方案的应用均为复发后三线以上方案,患者已多线化疗失败,因此化疗敏感度明显降低,化疗方案选择较为困难。随着化疗次数及化疗方案的增加,化疗有效率逐渐降低。由表 1 可知,铂类敏感型及铂类耐药型患者的疾病控制率之间的差异无统计学意义,吉西他滨与铂类药物不存在交叉耐药,且具有增敏作用,吉西他滨与顺铂联合应用能够增加化疗疗效,其原因可能是一方面吉西他滨促进 DNA 合成前耗竭及其修复障碍,增强了顺铂的抗肿瘤作用;另一方面顺铂也增强了吉西他滨所导致

的 DNA 双链的变性,两者起到了相辅相成的作用<sup>[6,7]</sup>。这也是临床选择该方案针对复发性卵巢癌治疗的主要原因。有研究显示,低剂量吉西他滨联合紫杉醇与铂类化疗方案可以逆转 DNA 甲基化,并且能够降低某些肿瘤表观调控基因,如 p16、p15、MAGEA-1、MAGEA-3 等的再表达,因此患者接受多周期治疗后仍出现有效反应<sup>[8]</sup>。

复发性卵巢癌患者既往均经过多个疗程化疗,故更易出现化疗不良反应,从而影响患者生存质量。因此,治疗晚期恶性肿瘤患者,在治疗原发疾病的同时,更为重要的是控制和改善患者的生存质量,从而加强患者治疗信心,进一步延长生存时间。18 例患者的生存质量控制率为 83.3%,虽有 2 例患者出现 IV 度血小板减少,但经过升血小板治疗并未影响后续治疗,其余 16 例患者出现副反应程度均为轻中度。综合评估患者的不良反应,主要为骨髓抑制反应及胃肠道副反应,因此化疗前应加强保护骨髓及抑酸止呕治疗。

针对多线化疗失败的复发性卵巢癌患者,化疗敏感性降低、治疗耐受度下降、患者治疗信心减少<sup>[9]</sup>,如何选择进一步的有效治疗方案从而延长患者生存期、改善生存质量,是临床亟待解决的问题<sup>[10]</sup>。在检测方面,化疗药物敏感度检测临床应用尚不广泛。在治疗方面,目前贝伐珠单抗等靶向治疗针对复发性卵巢癌治疗具有一定的疗效,但靶向治疗联合化疗费用高,给患者的经济能力、治疗信心带来挑战。针对晚期恶性肿瘤,改善患者生存质量,中医药辅助治疗的优势逐渐显现<sup>[11]</sup>。

综上所述,吉西他滨联合顺铂方案对多线化疗失败的复发性卵巢癌的晚期治疗具有一定疗效,能够改善患者生存质量,且安全性高。本研究为回顾性研究,病例数少,希望后期能够进行大样本的前瞻性随机对照研究,从而进一步研究多线化疗失败的复发性卵巢癌的有效治疗方案。

### 参考文献:

- [1] Jiang GL, Ye DW, Li J. Multidisciplinary Approach for Cancer Diagnosis and Treatment [M]. Shanghai: Fudan University Press, 2012. 348-360. [蒋国梁, 叶定伟, 李进. 常见恶性肿瘤的多学科综合诊断和治疗 [M]. 上海: 复旦大学出版社, 2012. 348-360.]
- [2] Stuart GC, Kichener H, Bacon M, et al. 2010 Gynecologic

- Cancer Inter Group(GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer;report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference[J]. Int J Gynecol Cancer, 2011,21(4):750-755.
- [3] Rustin GJ,Quinn M,Thigpen T,et al. Re:new guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (ovarian cancer)[J]. J Natl Cancer Inst,2004,96:487-488.
- [4] Ma KW,Li EX,Guo Y,et al.Relationship between the efficacy of gemcitabine/cis- platin adjuvant chemotherapy and RRM1 protein expression in postoperative NSCLC patients[J]. Chinese Journal of Oncology,2014,36(7):505-510.[马克威,李恩喜,郭晔,等.核糖核苷酸还原酶 M1 表达与非小细胞肺癌术后吉西他滨联合顺铂辅助化疗患者预后的关系[J].中华肿瘤杂志,2014,36(7):505-510.]
- [5] Zhang L. Gemcitabine combined cisplatin for curative effect observation of postoperative adjuvant chemotherapy of non-small cell lung cancer[J]. China Practical Medicine, 2012,7(16):162-163.[张玲.吉西他滨联合顺铂对非小细胞肺癌术后辅助化疗的疗效观察 [J]. 中国实用医药, 2012,7(16):162-163.]
- [6] Huang X,Huang M,Li XY,et al. Effect of gemcitabine alone and combined with chemotherapy with cisplatin in advanced non-small cell lung cancer for middle and aged patients[J]. Modern Oncology,2017,25(19):3079-3081. [黄潇,黄敏,李筱瑜,等. 吉西他滨单药与联合顺铂化疗治疗中老年晚期非小细胞肺癌的疗效[J]. 现代肿瘤医学, 2017,25(19):3079-3081.
- [7] Jia N,Zhao NJ,Ning XH,et al. Efficacy of gefitinib combined with chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer[J]. Basic & Clinical Medicine, 2014,34(6):810-813.[贾宁,赵南婕,宁晓红,等.吉非替尼结合化疗在复治的晚期非小细胞肺癌中的疗效[J]. 基础医学与临床,2014,34(6):810-813.]
- [8] Fu XY,Zhang Y,Wang XH,et al. Low dose decitabine combined with taxol and platinum chemotherapy to treat refractory/recurrent ovarian cancer;an open label,single-a17n,phase UII study[J]. Curent Protein and Peptide Science,2015,(4):329-336.
- [9] Gao XF,Liu S. Influencing factors and psychotherapies of psychogenic problems in breast cancer patients[J]. Journal of Chinese Integrative Medicine,2007,5(2):213-215.
- [10] Wang H,Cai SL The curative effect observation of gemcitabine combined cisplatin in treatment of recurrent epithelial ovarian cancer[J]. Medicine and Pharmacy of Yunnan,2014,32(6):666-667.[王华,蔡苏玲. 吉西他滨联合顺铂治疗复发性上皮性卵巢癌的疗效观察[J].云南医药,2014,32(6):666-667.]
- [11] Ling CQ,Yue XQ,Ling C. Three advantages of using traditional Chinese medicine to prevent and treat tumor[J]. Journal of Integrative Medicine,2014,12(4):331-335.

## 作者/通讯作者校对文稿须知

作者/通讯作者自校拟发排校样稿,是期刊出版工作中不可缺少的重要环节,也是确保期刊质量的重要手段。特此重申,请作者/通讯作者务必按以下要求进行校对:

1. 首先全面校对全文,对编辑提出的校样稿中需特别注意校对及需补充的内容,必须予以改正或解释。
2. 所有需修改和补充的内容,均请用红笔将正确的字符书写清楚(避免使用不规范的汉字);必须改动的字符,直接在校样稿的空白处写出,所增删字数最好相符。
3. 文题、作者、单位名称、邮政编码、通讯作者等信息,务必确认无误。
4. 对正文文字(包括外文字母及大小写)、标点符号、数据、图表、计量单位、参考文献等应认真细致逐一校对;请用规范的通用药品名称(不用商品名)和医学名词,认真核查并使用标准计量单位及药物剂量。
5. 参考文献缺项的部分,应按本刊规定的著录格式进行补充。请作者务必认真核实所引用文献是否正确,并核查正文中角码是否与文后所列参考文献序号对应。
6. 校对完毕请作者/通讯作者签名,并在规定的日期内将校样稿寄回编辑部。如有要求补充的资料,也需一并寄回。
7. 由于出版周期的限制,如作者/通讯作者不能在规定时间内校对寄回,请及时联系本刊编辑部说明原因,否则可能造成该文稿延期出版,或者取消刊发。