

晚期卵巢癌(III_c/IV期)术后3步化疗法 —附15例分析

蔡树模 汤洁 黄啸 黄晓炜 刘素萍

复旦大学附属肿瘤医院妇瘤科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] **背景与目的:** 卵巢上皮癌确诊时约70%以上属晚期, 目前III_c、IV期卵巢癌术后经一线标准化疗后, 其5年无病生存率(disease free survival, DFS)约10%, 本研究根据卵巢癌的特点, 参考肿瘤细胞动力学和肿瘤药理学的原理, 设计3步化疗法, 以期提高III_c、IV期卵巢癌患者5年DFS。**方法:** 研究组(A组, $n=15$)给予3步化疗法(紫杉醇+卡铂, 每3周给药1次, 共6~8个周期; 依托泊甙+环磷酰胺, 每4周给药1次, 共6个周期; 卡铂+环磷酰胺, 每8周给药1次, 共6个周期)治疗, 对照组(B组, $n=51$)回顾分析2007年复旦大学附属肿瘤医院妇瘤科收治的III_c、IV期卵巢癌经标准一线化疗获临床缓解的患者(紫杉醇+卡铂, 每3周给药1次, 共6~8个周期), 比较2组5年DFS。**结果:** A组5年DFS为80%(12/15), B组为5.9%(3/51), 差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论:** 对III_c、IV期卵巢癌在满意细胞减灭术后, 采用3步化疗法能提高5年DFS。该方案疗效好, 不良反应轻, 治疗费用低, 值得进一步开展临床研究。

[关键词] 卵巢癌; 肿瘤细胞减灭术; 化疗

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2013.12.008

中图分类号: R737.31 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2013)12-0980-04

Three-step chemotherapy after primary debulking surgery in 15 patients with stage III_c or IV ovarian cancer CAI Shu-mo, TANG Jie, HUANG Xiao, HUANG Xiao-wei, LIU Su-ping (Department of Gynecologic Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Department of Oncology, Shanghai Medical College Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: CAI Shu-mo E-mail: Rt3cai56@163.com

[Abstract] **Background and purpose:** More than 70 percent of ovarian cancer patients were diagnosed in the advanced stage. Currently the 5-year disease free survival (DFS) of stage III_c-IV ovarian cancer patients was about 10 percent after first line chemotherapy. This study aimed to improve the 5-year DFS by three-step chemotherapy according to the mechanisms of ovarian cancer biological characteristics, cytodynamics and pharmacology. **Methods:** In arm A, the patients received three-step chemotherapy after primary debulking surgery, step one with paclitaxel plus carboplatin (TC regimen), every 3 weeks for 6 to 8 cycles; step two with etoposide plus cyclophosphamide, every 4 weeks for 6 cycles; step three with carboplatin plus cyclophosphamide every eight weeks for six cycles. In control arm B, we retrospectively analysed 51 cases with III_c-IV stage ovarian cancer, who had completely response after standard chemotherapy with six to eight cycles of TC after primary surgery during 2007. We compared the 5-year DFS between the two arms. **Results:** The 5-year DFS of 15 cases in arm A was 80%(12/15), which was significantly higher than that of arm B (5.9%, 3/51, $P<0.01$). **Conclusion:** The three-step chemotherapy after optimal debulking surgery in stage III_c-IV can improve the 5-year DFS. This regimen is high efficacy, mild side-effect with low cost, which deserves further exploration.

[Key words] Ovarian cancer; Cytoreductive surgery; Chemotherapy

卵巢癌确诊时约70%以上属晚期, 其死亡率位居妇科恶性肿瘤的第1位。尽管经过标准的一线治疗(肿瘤细胞减灭术+紫杉醇铂类联合化疗)

绝大多数可获得缓解, 但80%以上会复发。长期以来晚期卵巢癌(III_c/IV期)的5年总生存率徘徊在30%, 无病生存率(disease free survival, DFS)约为10%。Vergote等^[1]报道, 国际妇癌协会数据

显示,对III_c/IV期卵巢癌不论用新辅助化疗再手术或直接手术再常规化疗,2组患者的总体生存期接近(29个月 vs 30个月),中位无进展生存期(progress free survival, PFS)均为12个月。近年来,国内外经过多项临床试验(维持治疗或巩固治疗)虽有一定进展,但未能提高5年DFS。Markman等^[2]报道的结果显示,患者接受手术+紫杉醇卡铂(TC)标准化疗后,再接受每周1次紫杉醇维持治疗12个月,比维持治疗3个月的患者其PFS仅延长7个月。Burger等^[3]报道的GOG-0218研究显示与晚期卵巢癌术后(TC)标准化疗方案相比,化疗联合贝伐单抗后,继续给与贝伐单抗维持治疗,PFS延长4个月(14.1个月 vs 10.3个月)。Kristensen等^[4]的ICON7研究也得出相似结果,PFS延长2.4个月,但均未提高5年DFS。本研究根据卵巢癌的特点,设计术后3步化疗法,旨在提高晚期卵巢癌(III_c/IV期)5年DFS,现将研究结果报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

2004年6月—2008年10月,复旦大学附属肿瘤医院妇科共收治15例III_c/IV期卵巢癌患者做术后化疗(A组),术后一线化疗均获临床缓解,中位年龄53(46~60)岁,病理类型浆液性腺癌7例,内膜样腺癌4例,低分化腺癌3例,腺癌1例。FIGO分期III_c期12例,IV期3例,其中术前新辅助化疗2例,术后腹腔化疗6例(表1)。

同时回顾分析复旦大学附属肿瘤医院妇科2007年1~12月收治III_c/IV期卵巢癌患者作为对照组,经术后标准化疗获临床缓解51例(B组),中位年龄56(29~77)岁。病理类型浆液性腺癌31例,内膜样腺癌1例,低分化腺癌13例,腺癌6例。FIGO分期III_c期47例,IV期4例,其中术前新辅助化疗1例,术后腹腔化疗16例(表1)。

1.2 治疗方法

A组根据卵巢癌的特点,参考肿瘤细胞动力学和肿瘤药理学的原理设计3步化疗法:第1步化疗(标准一线化疗)紫杉醇

175 mg/m²+CBP(AUC 5~6),第1天,每3周给药1次,共6~8个周期。第2步化疗(针对TC耐药细胞)VP16 100 mg+CTX 400 mg,第1~3天,每4周给药1次,共6个周期。第3步化疗(针对G₀细胞进入细胞周期)CBP(AUC 5),第1天+CTX 600 mg,第1~2天,每8周给药1次,共6个周期。

B组采用标准一线化疗紫杉醇175 mg/m²+CBP(AUC 5~6)第1天,每3周给药1次,共6~8个周期。治疗结束后,每2~3个月随访1次,比较2组5年DFS的差异。

表1 A、B组临床资料

	A(n=15)	B(n=51)	P
Age/year			
Median	53(46-60)	56(29-77)	0.175
Histologic type			
Serous	7	31	
Endometrioid	4	1	
Undifferentiated	3	13	
Differentiated	1	6	0.017
Stage			
III _c	12	47	
IV	3	4	0.179
NAC			
No	13	50	
Yes	2	1	0.063
IPC(post-operative)			
No	9	35	
Yes	6	16	0.533

NAC: Neoadjuvant chemotherapy; IPC: Intraperitoneal chemotherapy.

1.3 统计学处理

采用SPSS 17.0统计学软件进行数据分析,两组间的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 5年DFS

2组定期随访均在5年以上,A组5年DFS为80%(12/15),12例患者健康状况良好,均能劳动,随访至2013年9月,均无复发,无病生存5年以上者12例,6年9例,7年6例,8年5例,9年3例。B组5年DFS为5.9%(3/51)。

2.2 5年复发率

A组5年复发率为20%(3/15)。A组3例复发患

者中, 1例病理为双卵巢低分化腺癌, 术中见腹水4 000 mL, 大网膜、盆底腹膜、肠系膜、肝膈面、结肠旁沟均有大小不等肿瘤结节, 子宫直肠窝肿瘤5 cm, 肝右叶膈面肿瘤直径4 cm, 肿瘤浸润至肝实质, 肝左右叶间可及直径3 cm 肿块, 腹主动脉旁淋巴结3/4见癌转移, 术后腹腔化疗3次及3步化疗法, 以后定期随访。术后46个月发现肝肾隐窝处有一肿块, 遂作局部切除, 病理诊断证实为右肝转移性低分化腺癌, 术中未见其他部位转移灶。该患者现仍在治疗中。另两例IIIc期复发患者, 手术及一线化疗均在外院进行, 手术彻底性及化疗情况均不详, 来本院做第2、3步化疗。随访中2例均为腹主动脉旁淋巴结复发, 2例初次手术时均未作腹主动脉旁淋巴结清扫, PFS分别为36和24个月, 现带瘤生存。B组5年复发率达94.1%, 绝大多数在2年内复发。

2.3 不良反应

A组第2、3步化疗由于血象、胃肠反应均较轻, 患者都能耐受。15例患者中仅1例在第2步化疗中出现肝损伤, 经治疗恢复后再完成第3步化疗。

2.4 病例介绍

陆xx, 59岁, 卵巢癌IV期入院, CT示两肺多发转移及纵隔淋巴结转移, 一般情况较差。于2006年9月在本院手术(全子宫双附件+大网膜+阑尾+肠壁肿瘤切除术, 未作淋巴结清扫), 术后病理为左卵巢浆液性乳头状囊腺癌III级, 多处血管内见癌栓, 肿瘤浸润左输卵管及左宫旁组织, 子宫浆膜下肌壁内见癌浸润, 肠壁转移性肿瘤为纤维结缔组织中见癌转移结节。术后腹腔化疗3次(DDP+VP16), 随即采用3步化疗法。术后一线化疗(TC)8个疗程后, 两肺转移灶全部消失, CA125降至正常范围, 继续进行第2、3步化疗, 于2008年8月结束治疗。后每2个月定期随访, 末次随访日期2013年9月, 检查结果: 血清CA125、HE4正常范围, 胸部CT、腹部CT、盆腔MRI及临床检查均无复发征象, 至今已无病生存7年(图1)。

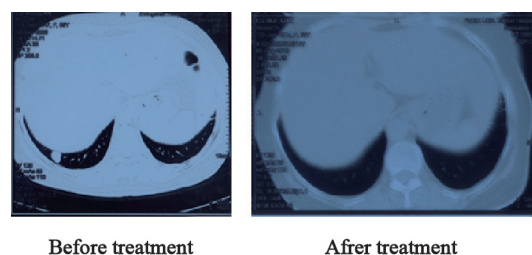


图1 1例患者治疗前后的肺部CT图像

Fig. 1 The lung CT image of 1 case before and after treatment

3 讨论

目前晚期卵巢癌的标准治疗是肿瘤细胞减灭术和术后以紫杉醇铂类为主的联合化疗, 有效率可达70%~80%。然而获完全缓解的病例, 有80%会复发。为了提高疗效, 国内外许多学者曾在TC方案一线化疗后采用多种巩固化疗或维持治疗, 均未获得满意结果。近年来合并应用贝伐单抗虽提高了无病生存期, 但未能提高总体生存率^[5-7]。早年我们在一线化疗后采用与一线化疗不同作用机制的药物作维持治疗, 结果显示提高了3年DFS(75% vs 28.6%), 也提高了3年总生存率(83.6% vs 29.8%)^[8]。虽然多数病例最终难免复发, 但从中得到了启发。

满意的肿瘤细胞减灭术(残癌<1 cm)是取得治疗成功的基础。众所周知, 化疗的疗效与肿瘤的大小密切相关。实践证明初次肿瘤细胞减灭术达到显微水平的患者有最好的疗效。Hoskins等^[9]报道348例III期卵巢癌患者, 经肿瘤细胞减灭术残余病灶<1 cm组中, 微残留病灶患者的5年生存率为60%, 高于肉眼可见<1 cm癌组的35%。Chi等^[10]分析465例患者, 无肉眼可见病灶患者的总体中位生存率高于肉眼可见残余灶1~5 mm的患者(106个月 vs 66个月), 且残余灶的数量也会影响其预后。本研究A组患者中, 虽有2例残癌>2 cm的患者, 经3步化疗后也获无病生存5年以上。残癌越小, 疗效越好, 因此在病情允许的情况下, 应争取做满意的肿瘤细胞减灭术, 达不到要求的可在新辅助化疗后再做满意的肿瘤细胞减灭术, 为以后化疗创造良好条件。

手术后的一线化疗(第一步化疗采用TC方案

6~8个疗程)力求做到正规、及时、足量,但需个体化,否则容易产生耐药或得不到完全缓解而失去治愈机会。曹泽毅等^[11]对959例1年内未控或复发的卵巢癌患者进行分析,结果显示55.47%是因用药剂量不足或不及时造成的,足以证明规范化疗的重要性。

晚期卵巢癌(IIIc/IV期)术后经TC标准一线化疗得到完全缓解的患者,约80%会复发,能得到长期缓解者约10%,其原因因为IIIc/IV期患者肿瘤细胞减灭术后仍有大量肿瘤细胞存在,一线化疗后,敏感的肿瘤细胞被消灭,但体内仍有残存的细胞。实践证明,应用原方案做维持治疗,只能延长PFS数月,对OS并无帮助。因而第2步化疗采用与紫杉醇、铂类不同作用机制的非铂类有效药物VP16和CTX作维持治疗,其目的为:①两者与TC抗癌机制不同,能继续消灭残存耐药细胞;②减少6个月以内复发的可能性;③停用紫杉醇、铂类药物6个月为进一步再用铂类药物做准备;④两药既有抗癌作用,不良反应又轻,患者容易耐受。在此期间,若能加强扶正治疗,机体更能得以迅速恢复。

第3步化疗的目的是针对残存的不断进入细胞增殖周期的G₀期癌细胞,也是卵巢癌治疗后复发最常见的原因,因而需要定时给予多个疗程的化疗来进一步消灭这些癌细胞。由于此时患者已停用铂类药物6个月,即便是对铂类耐药的癌细胞,因耐药性并不稳定,随着时间的推移,耐药性会逐渐消失。临床上常见停用铂类6个月以上的复发患者再用铂类药往往有效,此时的化疗疗程间隔可适当延长,但须反复多次。本研究第3步化疗采用铂类和环磷酰胺(CP方案),也可应用CAP方案,8周为1个疗程,共6个疗程。由于不良反应轻,疗程间隔长,患者均能耐受。3步化疗法的总时间,即术后化疗须持续2年。此方案仅适用于IIIc/IV期患者。

本研究A组的5年DFS为80%,与对照组5.9%相比,差异有统计学意义。由于本研究样本数较少,有待今后大样本临床研究加以证实。

[参 考 文 献]

- [1] VERGOTE I, AMANT F, LEUNEN K. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: what kind of evidence is needed to convince US gynaecological oncologists [J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 119(1): 1-2.
- [2] MARKMAN M, LIU P Y, WILCZYNSKI S, et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(13): 2460-2465.
- [3] BURGER R A, BRADY M F, BOOKMAN M A, et al. Independent radiologic review of GOG218, a phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC) or Fallopian tube cancer (FTC): A Gynecologic Oncology Group Study [J]. *Clin Oncol*, 2011, 28(suppl18): Abatract LBA1.
- [4] KRISTENSEN G, PERREN T, QIAN W, et al. Result of interim analysis of overall survival in the GCG ICON7 phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer(abstract) [J]. *Clin Oncol*, 2011, 29(suppl18): Abatract LBA5006.
- [5] YE Q, CHEN H L. Bevacizumab in the treatment of ovarian cancer: a meta-analysis from four phase III randomized controlled trials [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288(3): 655-666.
- [6] GONZALEZ M A, BRATOS R, MARQUEZ R, et al. Bevacizumab as front-line treatment for newly diagnosed epithelial cancer [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2013, 13(2): 123-129.
- [7] KEMP Z, LEDERMANN J. Update on first-line treatment of advanced ovarian carcinoma [J]. *Int J Womens Health*, 2013, 5: 45-51.
- [8] 黄啸, 蔡树模, 范建玄, 等. 晚期卵巢上皮性癌的综合治疗和预后分析 [J]. *中华妇产科杂志*, 2002, 37: 291-293.
- [9] HOSKINS W J, BUNDY B N, THIGPEN J T, et al. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study [J]. *Gynecol Oncol*, 1992, 47(2): 159-166.
- [10] CHI D S, EISENHANER E L, LANG J, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage III C epithelial ovarian carcinoma (EOC) [J]. *Gynecol Oncol*, 2006, 103(2): 559-564.
- [11] 曹泽毅, 于莎莎. 妇科恶性肿瘤治疗后一年内未控与复发原因的研究-附全国61所医院1753例分析 [J]. *中华妇产科杂志*, 1996, 31: 417.

(收稿日期: 2013-09-18 修回日期: 2013-11-10)