



· 论 著 ·

# 铂类药物敏感复发卵巢癌患者的三步化疗法附20例分析

蔡树模, 汤洁, 黄啸, 黄晓炜, 刘素萍, 柯桂好, 郑重, 程玺, 唐美琴

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: 晚期卵巢癌患者治疗后80%会复发, 中位无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 为20个月。复发后的卵巢癌已不能治愈, 只能延长生存期, 改善生活质量。对铂类药物敏感首次复发的卵巢癌, 设计三步化疗法, 以期提高疗效。方法: 2010年5月—2016年12月复旦大学附属肿瘤医院妇瘤科收治铂类药物敏感首次复发卵巢癌, 经紫杉醇联合铂类药物化疗取得缓解者20例, 患者均接受三步化疗法: ① 紫杉醇+卡铂, 每3周给药1次, 共6个周期; ② 奈达铂+依托泊苷+环磷酰胺, 每4周给药1次, 共5个周期, 紫杉醇+卡铂, 每4~6周给药1次, 共4个周期; ③ 奈达铂+依托泊苷+环磷酰胺, 每8周给药1次, 共5个周期。结果: 20例患者4年无病生存率 (disease-free survival, DFS) 为65.0% (13/20), 5年DFS为61.5% (8/13), 4年、5年生存率均为100.0% (20/20, 13/13)。结论: 采用三步化疗法治疗铂类药物敏感复发卵巢癌, 能提高疗效。三步化疗法疗效高, 治疗费用较低, 值得进一步临床研究。

**[关键词]** 卵巢癌; 复发; 无病生存率; 化疗

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.04.013

中图分类号: R737.31 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2021)04-0330-05

**Three-step chemotherapy treatment for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a review of 20 cases** CAI Shumo, TANG Jie, HUANG Xiao, HUANG Xiaowei, LIU Suping, KE Guihao, ZHENG Zhong, CHENG Xi, TANG Meiqin (Department of Gynecological Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

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

**[Abstract]** **Background and purpose:** Over 80% of advanced ovarian cancer will recur after primary treatment with a median progression-free survival time of 20 months. Patients with recurrent ovarian cancer can't be cured, but can achieve longer life span and improved life of quality. This study proposed to design a three-step chemotherapy regimen for firstly relapsed platinum-sensitive ovarian cancer to improve survival outcomes. **Methods:** From May 2010 to December 2016, 20 patients with platinum-sensitive first relapsed ovarian cancer were treated in the Department of Gynecology and Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center. All patients received three-step chemotherapy. The three-step chemotherapy regimen included: ① paclitaxel+carboplatin, administered once every 3 weeks, a total of 6 cycles; ② nedaplatin+etoposide+cyclophosphamide, administered once every 4 weeks, total 5 cycles followed by paclitaxel+carboplatin, administered once every 4-6 weeks, a total of 4 cycles; ③ nedaplatin+etoposide+cyclophosphamide, administered once every 8 weeks, a total of 5 cycles. **Results:** The 4-year disease-free survival (DFS) rate and the 5-year DFS rate were 65.0% (13/20) and 61.5% (8/13), respectively. The 4-year and 5-year survival rates were both 100% (20/20 and 13/13). **Conclusion:** Three-step chemotherapy regimen is correlated to improved survival outcomes for patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. Due to its promising effects and low costs, potential value of this treatment strategy is worth further exploration.

**[Key words]** Ovarian cancer; Relapse; Disease-free survival; Chemotherapy

卵巢上皮癌确诊时约70%以上已为晚期, 虽经肿瘤细胞减灭术, 术后辅以紫杉醇、铂类

药物为主的化疗, 大部分可得到完全缓解。然而Ⅲ~Ⅳ期患者约80%会在3年内复发<sup>[1]</sup>。复发

后的治疗,一般认为不能根治,只能缓解或者控制病情,以提高生活质量,延长无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期为目的。因此该病的死亡率极高,位居妇科恶性肿瘤死亡率之首,是严重威胁妇女健康的杀手。目前在复发卵巢癌的治疗中,对铂类药物敏感的复发卵巢癌,多数采用紫杉醇联合铂类药物化疗取得完全缓解或部分缓解后,对带有BRCA基因突变者或同源重组缺陷(homologous recombination deficiency, HRD)阳性者,给予多腺苷二磷酸核糖聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]抑制剂治疗,能延迟复发时间,已取得显著进展<sup>[2-4]</sup>,中位PFS为20个月,但尚无长期无病生存率(disease-free survival, DFS)的报道。2013年复旦大学附属肿瘤医院<sup>[5]</sup>报道Ⅲc/Ⅳ期卵巢癌术后采用三步化疗法取得较好的疗效后,近年来化疗方案有所改良,进一步提高了疗效,在此基础上,对铂类药物敏感首次复发的卵巢癌在联合化疗取得二次完全缓解后,探索性的试用三步化疗法,同样可取得较为满意的效果,据初步分析4年DFS为65.0%,5年DFS为61.5%,4、5年生存率均为100.0%,疗效高于文献报道<sup>[6-7]</sup>,现将结果报道如下。

## 1 资料和方法

### 1.1 一般资料

2010年5月—2016年12月复旦大学附属肿瘤医院妇瘤科收治铂类药物敏感的首次复发卵巢癌,经紫杉醇联合铂类药物化疗取得缓解者20例,该组病例均经影像学检查(PET/CT或CT)证实有复发灶,且有不同程度的血浆糖类抗原12-5(carbohydrate antigen 12-5, CA12-5)升高。初次治疗的临床病理学特征见表1。

### 1.2 复发患者的临床病理学特征

20例复发患者的临床病理学特征见表2。

### 1.3 治疗方法

铂类药物敏感复发卵巢癌的治疗选择以化疗为主,适当配合手术、靶向药物、放疗等治疗方法。

#### 1.3.1 三步疗法

第一步(诱导缓解):紫杉醇135 mg/m<sup>2</sup>+

卡铂(Auc 5)第1天,每3周给药1次,共6个周期。第二步(巩固疗法)奈达铂30 mg+依托泊苷150 mg+环磷酰胺400 mg第1~2天,每4周给药1次,共5个周期;紫杉醇135 mg/m<sup>2</sup>+卡铂(Auc 4)第1天,每4~6周给药1次,共4个周期。第三步(清除治疗):奈达铂40 mg+依托泊苷150 mg+环磷酰胺400 mg第1~2天,每8周给药1次,共5个周期。

#### 1.3.2 手术

手术须在化疗之前,尽量切除复发病灶或小于1 cm的残癌。本组病例中,手术切除复发灶共10例。

表1 患者初次治疗时的临床特征

Tab. 1 Characteristics of the patients with primary treatment	
Characteristics	Case n
Age (range)/year	56 (40-69)
Histologic type	
Serous	11
Endometrioid	1
Undifferentiated (adenoid)	8
Tumor grade	
High	19
Moderate	1
Low	0
FIGO stage	
I	1
II	1
ⅢA	2
ⅢB	1
ⅢC	13
IV	2
NAC	
Yes	1
No	19
IPC (post-operation)	
Yes	3
No	17
Residual size d/cm	
≤1	17
>1	3
TP chemotherapy	
≤6	20
>6	0

表2 复发患者的临床特征

Tab. 2 Patient characteristics at the time of recurrence	
Characteristics	Case <i>n</i>
Median age (range)/year	59 (44-71)
Median PFS (range)/month	24 (6-96)
Median CA12-5 (range) $z_B/(U \cdot mL^{-1})$	40.5 (15.0-1 114.0)
Number of recurrent sites	
Solitary	6
Multiple	14
Main site of recurrence	
Pelvis	5
Abdomen	8
Lymph node metastasis	
Retroperitoneal	2
Supraclavicular	2
Liver metastasis	3

### 1.3.3 放疗

对化疗后残留病灶应行局部补充放疗, 放射剂量50 Gy左右, 本组病例中补充放疗者共5例。

## 2 结果

### 2.1 生存情况

治疗后定期随访, 随访至2021年1月, 患者生存率达100.0%, 治疗4年以上者20例, DFS达4年以上者13例(65.0%, 13/20)。治疗5年以上者13例, DFS达5年以上者8例(61.5%, 8/13)。

### 2.2 病例介绍

病例1, 63岁, 2010年5月因卵巢癌在外院手术, 术后病理学诊断为双卵巢高级别腺癌, 临床诊断为IIIc期, 术后转来复旦大学附属肿瘤医院化疗, 经紫杉醇联合卡铂化疗8个疗程, 获临床治愈, 以后定期随访。于2015年4月起血CA12-5逐步升高, PET/CT检查结果显示, 肝脏内多发转移, 最大肿块4.3 cm × 4.0 cm, SUV值为10.1, 腹腔腹膜后淋巴结转移, 肠壁肠系膜转移, 经本研究第一步化疗后, PET/CT复查肿瘤消退, 血CA12-5降至9.69 U/mL, 人附睾蛋白4 (human epididymis protein 4, HE4) 为84.03。之后继续进行第二、三步化疗, 经过顺利, 随访至2021年

1月, 无肿瘤复发, DFS>5年。

病例2, 66岁, 2015年2月, 因左输卵管高级别浆液性腺癌在外院手术, 临床诊断为IIIc期, 术后采用多西他赛+卡铂治疗, 共6个疗程, 末次化疗日期为2015年8月, 2016年7月起血CA12-5升高, PET/CT检查结果显示, 腹腔腹膜后淋巴结转移, 腹膜多发转移, 转来复旦大学附属肿瘤医院进行二次减灭手术, 术后病理学检查结果显示为右结肠旁沟肿瘤, 结肠系膜结节均见高级别浆液性腺癌转移, 小肠系膜根部淋巴结见癌转移(4/4), 腹主动脉左侧及肾静脉下方淋巴结见高级别浆液性腺癌转移(7/7), 小肠系膜淋巴结见癌转移(4/4), 术后化疗前血CA12-5为229.6 U/mL。经第一步化疗后, 血CA12-5降至6.74 U/mL, 腹盆PET/CT复查未见明显转移灶, 以后继续第二、三步化疗, 经过顺利, 随访至2021年1月, 无肿瘤复发, DFS>4年。

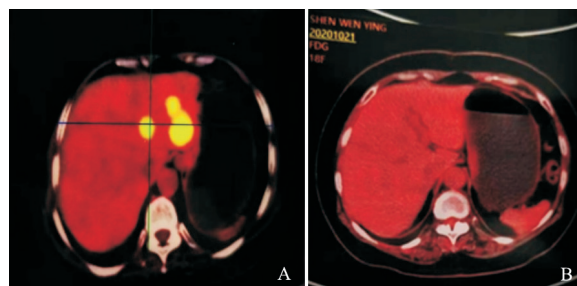


图1 例1治疗后肝脏PET/CT图像

Fig. 1 The liver PET/CT image of case 1 before and after treatment

A: Apr. 28, 2015, before treatment; B: Oct. 21, 2020, after treatment

## 3 讨论

癌症的早诊早治是提高疗效的措施之一。对于铂类药物敏感的复发卵巢癌来说, 无论是生化型还是影像学复发, 早诊早治仍是提高疗效的关键<sup>[8]</sup>。虽然有些学者认为推迟治疗和立即治疗总生存情况相仿, 推迟治疗也可选择, 但我们并不主张推迟治疗。因为铂类药物敏感的复发卵巢癌仍有根治的可能性, 因此首次治疗后要密切随访, 一旦确诊为复发, 则应立即治疗, 往往能得

到较为满意的效果, 而不要等到癌肿已发展成为肿块且广泛转移时再开始治疗, 此时只能缓解病情, 延长生命, 已失去根治机会。

目前多数学者对铂类药物敏感的复发卵巢癌主张以紫杉醇联合铂类药物化疗取得完全缓解或者部分缓解后, 对有BRCA基因突变患者或HRD阳性患者给予PARP抑制剂治疗, 且已取得较好效果, 但至今尚无长期DFS的报道。我们认为铂类药物敏感首次复发的卵巢癌先以紫杉醇联合铂类药物为主的化疗, 对绝大多数患者还是有效的。但对具体患者则应具体分析。部分患者经化疗后的病情虽好转, 但未达到完全缓解或因年龄、体质、合并症等原因, 不适合进一步治疗。可按现有的复发卵巢癌的治疗原则处理。对于此部分患者不是要求治愈, 而是要以缓解或者控制病情、提高生活质量、延长生存期为目的。然而多数患者在紫杉醇联合铂类药物为主的化疗之后取得完全缓解, 患者体质较好, 复发灶不大、不广泛, 这类患者值得进一步治疗, 以期取得更好的效果。

铂类药物敏感的复发卵巢癌的治疗, 应以化疗为主, 合理配合手术、靶向药物、放疗等治疗方法。从中取长补短, 发挥各自的优势, 以期取得更好的效果。手术和放疗在复发卵巢癌的治疗中仍是很重要的手段。Felsing等<sup>[9]</sup>认为, 对铂类药物敏感复发卵巢癌的治疗, 手术加化疗好于单纯化疗, 特别是病灶完全切除者, 可提高DFS和总生存率。我们认为, 对孤立性复发灶或直径大于1 cm多发病灶若能切除后化疗, 可提高完全缓解率, 以本组病例2为例, 复发病灶虽较广泛, 但能基本切除, 术后经三步化疗, 无病生存超过4年。

有些复发患者由于病灶广泛, 不适合手术, 但经化疗后, 绝大部分复发灶已消退, 仅有局限性残留病灶, 可手术者应尽量手术切除, 不能切除者此时加用局部放疗, 也能取得满意的结果。Yang等<sup>[10]</sup>对复发卵巢癌的局部病灶采用调强放疗, 提高了局部控制率和总生存率。

关于化疗也应个别对待, 复发早期, 单个病灶手术切除后, 经一步化疗取得完全缓解, 酌

情应用巩固化疗即可。但多数患者都是多处复发, 我们建议采用三步化疗法, 即在紫杉醇和铂类药物为主的化疗基础上加用巩固化疗和清除治疗, 进一步消灭残存的癌细胞。为了提高完全缓解率, 建议在诱导化疗中加用表柔比星或吉西他滨, 实践证明可提高完全缓解率。经一步化疗后, 虽得到临床完全缓解, 但患者体内仍有大量癌细胞, 这些细胞对以上药物可能出现耐药, 由于卵巢癌对多种抗癌药都有一定敏感性, 可与以上不同作用机制的药物联合进行巩固治疗。在巩固治疗中复发卵巢癌的治疗与初治病例有所不同, 出现耐药的情况更为复杂, 为此在巩固治疗中可采用两种不同作用机制的联合化疗方案交替应用, 继续消灭残存的癌细胞, 使病情进一步得到控制。为了患者能长期生存, 在此基础上, 还须进行一段时间的清除治疗。清除治疗的目的是针对残存休眠状态的癌细胞进入细胞增殖周期, 这部分细胞是卵巢癌复发的常见原因, 要根治肿瘤, 必须彻底清除。因而必须定期、多次化疗并增强机体免疫功能, 才能消灭这部分癌细胞, 由于疾病已进入慢性阶段, 化疗疗程间隔可适当延长, 有利于患者恢复。在整个治疗过程中, 应适当调理, 增加机体抗癌能力是治疗癌症必不可少的。

在三步化疗的过程中, 药物的不良反应是必须重视的问题。由于掌握第一步化疗药量要求足量, 二、三步药量偏低, 且疗程间隔延长, 因而不良反应不大, 一般患者均能耐受, 本组病例中, 没有因不良反应重而中止治疗的患者。

本研究是针对铂类药物敏感首次复发的卵巢癌, 其特点是方法简便, 费用相对少, 疗效高。据初步统计。本组病例4、5年DFS分别为65.0% (13/20) 和61.5% (8/13), 4、5年生存率均为100.0%。高于国内外文献报道。有些病例虽然复发范围很广, 经三步化疗后也获得5年以上无病生存, 可能已经治愈, 值得进一步临床研究。

#### [参 考 文 献]

- [1] MAHMOOD R D, MORGAN R D, EDMONDSON R J, et al. First-line management of advanced high-grade serous ovarian cancer [J]. Curr Oncol Rep, 2020, 22(6): 64.
- [2] CERERE S C, GIANNONE G, SALUTARI V, et al. Olaparib

- as maintenance therapy in patients with *BRC1-2* mutated recurrent platinum sensitive ovarian cancer: real world data and post progression outcome [J]. *Gynecol Oncol*, 2020, 156(1): 38-44.
- [3] LEDERMANN J A, OZA A M, LORUSSO D, et al. Rucaparib for patients with platinum-sensitive, recurrent ovarian carcinoma (ARIEL3): post-progression outcomes and updated safety results from a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(5): 710-722.
- [4] DEL CAMPO J M, MATULONIS U A, MALANDER S, et al. Niraparib maintenance therapy in patients with recurrent ovarian cancer after a partial response to the last platinum-based chemotherapy in the ENGOT-OV16/NOVA trial [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(32): 2968-2973.
- [5] 蔡树模, 汤洁, 黄啸, 等. 晚期卵巢癌(III C/IV期)术后三步化疗法—附15例分析 [J]. *中国癌症杂志*, 2013, 23(12): 980-983.
- CAI S M, TANG J, HUANG X, et al. Three-step chemotherapy after primary debulking surgery in 15 patients with stage III C or IV ovarian cancer [J]. *China Oncol*, 2013, 23(12): 980-983.
- [6] COSTALES A B, CHAMBERS L, CHICHURA A, et al. Effect of platinum sensitivity on the efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in recurrent epithelial ovarian cancer [J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2020: 101844.
- [7] MAJIĆ, MIŠE B P, MATKOVIĆ V, et al. Olaparib outcomes in patients with *BRC1-2* mutated, platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer in Croatia: a retrospective noninterventional study [J]. *J Oncol*, 2020, 2020: 6423936.
- [8] PYEON S Y, HAN G H, KI K D, et al. Effect of delayed palliative chemotherapy on survival of patients with recurrent ovarian cancer [J]. *PLoS One*, 2020, 15(7): e0236244.
- [9] FELSINGER M, MINAR L, WEINBERGER V, et al. Secondary cytoreductive surgery—viable treatment option in the management of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2018, 228: 154-160.
- [10] YANG H, ZHANG K S, LIU Z, et al. Clinical analysis of conformal and intensity-modulated radiotherapy in patients with recurrent ovarian cancer [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 17172.

(收稿日期: 2021-01-05 修回日期: 2021-02-10)

(上接267页)

#### [参 考 文 献]

- [1] WANG X, ZHANG F L, WU X R. Inhibition of pyruvate kinase M2 markedly reduces chemoresistance of advanced bladder cancer to cisplatin [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 45983.
- [2] SIDDIK Z H. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance [J]. *Oncogene*, 2003, 22(47): 7265-7279.
- [3] GALLUZZI L, SENOVILLA L, VITALE I, et al. Molecular mechanisms of cisplatin resistance [J]. *Oncogene*, 2012, 31(15): 1869-1883.
- [4] FENG W, GAO Z J, LI X Y, et al. NDRG2 is involved in anti-apoptosis induced by electroacupuncture pretreatment after focal cerebral ischemia in rats [J]. *Neurol Res*, 2013, 35(4): 406-414.
- [5] YAO L, CHEN Y, LIU J, et al. HIF-1 and NDRG2 contribute to hypoxia-induced radioresistance of cervical cancer Hela cells [J]. *Exp Cell Res*, 2010, 316(12): 1985-1993.
- [6] WANG S Z, NAN C, DONG N, et al. Adenovirus siMDM2 and NDRG2 gene therapy inhibits cell proliferation and induces apoptosis of squamous cell carcinoma [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 73(2): 513-518.
- [7] KIM H S, KIM M J, LIM J, et al. NDRG2 overexpression enhances glucose deprivation mediated apoptosis in breast cancer cells via inhibition of the LKB1-AMPK pathway [J]. *Genes Cancer*, 2014, 5(5-6): 175-185.
- [8] CAO W, ZHANG J L, FENG D Y, et al. The effect of adenovirus-conjugated NDRG2 on p53-mediated apoptosis of hepatocarcinoma cells through attenuation of nucleotide excision repair capacity [J]. *Biomaterials*, 2014, 35(3): 993-1003.
- [9] XIA L, ZHANG D X, DU R, et al. miR-15b and miR-16 modulate multidrug resistance by targeting BCL-2 in human gastric cancer cells [J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(2): 372-379.
- [10] CHO H J, KIM J K, KIM K D, et al. Upregulation of Bcl-2 is associated with cisplatin resistance via inhibition of Bax translocation in human bladder cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2006, 237(1): 56-66.
- [11] LI R X, YU C G, JIANG F, et al. Overexpression of NDRG2 regulates the proliferation and invasion of bladder cancer cells *in vitro* and *in vivo* [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76689.
- [12] HUSSAIN S A, GANESAN R, HILLER L, et al. BCL2 expression predicts survival in patients receiving synchronous chemoradiotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the bladder [J]. *Oncol Rep*, 2003, 10(3): 571-576.
- [13] MITCHELL M I, ENGELBRECHT A M. Metabolic hijacking: a survival strategy cancer cells exploit? [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 109: 1-8.

(收稿日期: 2020-11-01 修回日期: 2021-01-15)