

· 临床研究 ·

## 吉西他滨与长春瑞滨联合化疗治疗 39 例复发的铂类敏感卵巢癌临床分析

吴玉萍<sup>1</sup>, 陈江鸿<sup>2</sup>

(1. 湖北省武汉市江夏区第一人民医院妇产科 430200;

2. 广西医科大学附属第四医院妇产科, 广西柳州 545005)

**摘要:**目的 探讨吉西他滨和长春瑞滨联合化疗方案治疗铂类敏感的复发卵巢上皮性癌的有效性和安全性。方法 将 2004 年 8 月至 2008 年 2 月江夏区人民医院治疗的铂类敏感的复发卵巢癌患者 39 例(已行一线或二线及以上的以铂类为基础的化疗),均行吉西他滨和长春瑞滨联合化疗方案(其中吉西他滨 1 000 mg/m<sup>2</sup>,长春瑞滨 25 mg/m<sup>2</sup>)化疗,第 1 天和第 8 天给药,每 21 天为 1 个疗程。以 CA125 水平评估化疗反应效果;毒副反应的评估依据国家癌症研究院普通毒副反应标准。结果 13 例患者(33.3%)无铂类间隔(PFI)是 6~12 个月,超过 12 个月的有 26 例患者(66.7%)。总有效率为 48.7%,完全缓解 6 例,中位反应时间为 38 周。PFI 6~12 周的反应率为 33.3%,66.7%的 PFI>12 个月。主要的毒副反应为骨髓抑制,23%的患者有 3 或 4 级中性粒细胞减少。结论 吉西他滨与长春瑞滨联合化疗方案用于铂类敏感的复发卵巢癌患者是有效的,毒副反应可以忍受。

**关键词:**卵巢肿瘤;复发疾病;铂类敏感;吉西他滨;长春瑞滨

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.08.032

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)08-0806-03

Efficacy and tolerability of combination of gemcitabine and vinorelbine in treatment of platinum sensitive recurrent ovarian cancer

Wu Yuping<sup>1</sup>, Chen Jianghong<sup>2</sup>

(1. Department of Gynecology and Obstetrics, First People's Hospital of Jiangxia District, Wuhan 430200, China;

2. Department of Gynecology and Obstetrics, Fourth Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou 545005, China)

**Abstract:** **Objective** To study the efficacy and tolerability of the combination of gemcitabine and vinorelbine in treatment of platinum sensitive recurrent ovarian cancer. **Methods** The patients with platinum-sensitive disease recurring after 1 or more lines of platinum-based chemotherapy were included. Vinorelbine at 25 mg/m<sup>2</sup> followed by gemcitabine at 1000 mg/m<sup>2</sup> was administered intravenously on 1 d and 8 d every 3 weeks. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors and cancer antigen 125 test (CA-125 Kinetics[Rustin criteria]) were adopted to classify responses. Toxicity was assessed according to the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria. **Results** Thirty-nine patients were eligible. Platinum-free interval (PFI) was 6 to 12 months in 13 patients (33.3%; PFI 6-12) and more than 12 months in 26 patients (66.7%; PFI 9-12). The overall response rate was 48.7%, with 6 complete responses. Median response duration was 38 weeks. The response rate was 23% in PFI 6-12 and 62% in PFI >12. The most frequently observed toxicity was hematological, with 23% of the patients having grade 3 or 4 neutropenia. **Conclusion** Gemcitabine and vinorelbine combination is effective and well tolerated in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer.

**Key words:** ovarian neoplasms; recurrent disease; platinum sensitivity; gemcitabine; vinorelbine

上皮性卵巢癌是目前妇科肿瘤中预后较差的肿瘤之一,大约 75% 的卵巢癌患者初诊时即为晚期,其 5 年生存期为 25%~30%。虽然多种联合治疗延长肿瘤无进展时间和提高了总生存率,但是卵巢癌的治愈率却没有明显提高。超过 75% 的患者对一线化疗方案有效,但是大约 75% 的患者最终复发<sup>[1]</sup>。

根据目前对卵巢癌治疗原则,在选择二线化疗方案时患者对铂类敏感是最重要的因素<sup>[2]</sup>。现在对于铂类敏感的复发卵巢癌,卡铂和紫杉醇联合化疗是首选的化疗方案。然而,有些患者复发后再次复发,或者说复发时间在化疗结束后 6~12 个月时,考虑为部分敏感,对这样的患者要考虑重新选择合适的化疗方案。

吉西他滨是脱氧胞苷酸的类似物,经过脱氧胞苷激酶的 2 次磷酸化成为吉西他滨的三磷酸盐(dFdCTP),使 DNA 链合成终止,DNA 链断裂,细胞死亡。dFdCTP 也可以作为核糖核酸还原酶的抑制剂。在卵巢癌,已经研究评价吉西他滨化疗作为单药或联合化疗的效应<sup>[3]</sup>,在对铂类和紫杉醇敏感或耐药的患者中均观察到肿瘤消失。骨髓抑制是与剂量有关的主要毒副反应。

长春瑞滨是半合成的长春碱,如同其他长春碱类,导致有丝分裂纺锤体溶解和使分裂细胞停止在 G<sub>2</sub> 期,相比长春新碱和长春碱,在轴突微管上有较少效应,提示有较轻的毒副反应。长春瑞滨在复发卵巢癌中作为单药化疗已进行了 I 期和 II 期临床研究<sup>[4]</sup>。吉西他滨和长春瑞滨联合化疗已广泛应用在晚期非小细胞肺癌(NSCLS)<sup>[5]</sup>和晚期或转移乳腺癌<sup>[6]</sup>。二者联合化疗对于铂类敏感的复发卵巢癌患者可能也提供了更加有效的治疗。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2004 年 8 月至 2008 年 2 月江夏区人民医院治疗的卵巢癌患者,有组织学诊断为复发的上皮性卵巢癌,同时有 CT 检查(≥2 cm)或 CA125 检查(≥2 倍正常上限),患者在一线或二线以铂类为基础的化疗后复发的病例。其停用铂类化疗时间为 6~12 个月,或大于 12 个月,患者有望生存时间大于 12 周,有充分的造血功能,肾、肝功能等正常。中性粒细胞数大于或等于 1.5×10<sup>3</sup>/L,血清肌酐(Cr)≤1.5 g/L, TBIL≤1.5 g/L, AST≤2 倍正常上限。符合选择要求的患者有 39 例,中位年龄 59 岁(41~80 岁)。排除已接受吉西他滨或长春瑞滨联合化疗,提示有伴随的副肿瘤症状或化疗禁忌

证者。

**1.2 治疗计划** 长春瑞滨:25 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注, 吉西他滨:1 000 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注, 在第 1、8 天使用, 每 21 天为 1 个疗程。化疗前常规应用地塞米松和托烷司琼止吐, 至少化疗 6 个疗程, 如果出现肿瘤进展或不能忍受的毒副反应, 治疗即停止。

**1.3 毒副反应评估** 化疗前常规检测造血系统、肾、肝功能, 盆、腹腔 CT 平扫, 胸片, 每个周期的第 1 天和第 8 天检测血常规和肝功能, CA125, 在第 3 和第 6 个疗程化疗后行盆、腹腔 CT 扫描。进入研究的病例, CA125 水平评价反应率, 并判定最好的总反应率, 至少要 3 个疗程后评估。根据无铂类间隔 (PFI) 评估反应, 毒副反应依据 NCI-CT 标准。

**1.4 随访** 化疗结束后 1 年内每 2 个月随访 1 次, 随访项目包括妇科检查, 胸片, 盆、腹腔彩超, 发现可疑病灶时一般行 CT 检查。随访时间 1~30 个月, 中位 10 个月, 随访率为 100%, 自患者开始接受吉西他滨和长春瑞滨联合化疗第 1 天至肿瘤进展的时间。

**2 结 果**

**2.1 病理类型及临床分期** 本组患者最多病理类型是乳头状浆液性囊腺癌 84.5% (33/39), 黏液性癌 2.6% (1/39), 透明细胞癌 2.6% (1/39), 未分化癌 7.7% (3/39), 内膜样癌 2.6% (1/39)。首诊时 78.2% (34/39) 被诊断为 FIGO III 期, I 期 5.1% (2/39), II 期 2.6% (1/39), IV 期 5.1% (2/39)。所有患者均行肿瘤减灭术和以铂类为基础的一线化疗。PFI 在 6~12 个月的为 33.3% (13/39), >12 个月为 66.7% (26/39)。71.8% (34/39) 的患者有可测量的病灶, 94.9% (37/39) 的患者有腹腔复发, 94.9% (37/39) 的患者有肝转移。

**2.2 治疗和剂量调整** 总共进行了 238 个疗程化疗, 所有患者接受 3 个或以上化疗疗程, 中位为 6 (3~9) 个疗程, 7.7% (3/39) 的患者毒副反应须 1 个月的辅助治疗, 4 例疗程延长, 因造血系统未恢复 (中性粒细胞小于 1.5 × 10<sup>9</sup>/L, PLT < 100 × 10<sup>9</sup>/L)。1 例因患者要求而疗程延迟。1 例 (1.8%) 因骨髓抑制要求减少剂量。98% 的患者以计划剂量的化疗, 每 1 个疗程总剂量, 吉西他滨 1 859 mg/m<sup>2</sup>, 长春瑞滨 46 mg/m<sup>2</sup>。

**2.3 毒副反应** 中性粒细胞减少是最常见的毒副反应, 见表 1。在 9 个月 (25%) 观察到 3 或 4 级, 平均中性粒细胞数是 0.9 × 10<sup>9</sup>/L, 无败血症, 或感冒, 无输血或输血小板。

表 1 毒副反应分级 n (%)

毒副反应	1	2	3	4
嗜中性粒细胞减少	9(23.1)	12(30.8)	7(17.9)	2(5.1)
血小板减少	3(7.7)	2(5.1)	0	0
贫血	2(5.1)	6(15.4)	0	0
疲劳	1(2.6)	1(2.6)	0	0
关节痛	1(2.6)	1(2.6)	0	0
神经毒性	1(2.6)	0	0	0
恶性/呕吐	2(5.1)	1(2.6)	0	0
腹泻	1(2.6)	0	0	0
口咽炎	2(5.1)	0	0	0
胃炎	0	1(2.6)	0	0
腹痛	2(5.1)	2(5.1)	0	0
便秘	1(2.6)	0	0	0
γ-谷胱甘肽酶	0	1(2.6)	1(2.6)	0
AST/ALT	1(2.6)	2(5.1)	1(2.6)	0
肌酐	1(2.6)	0	0	0

**2.4 反应和生存** 19 例 (48.7%) 患者观察到 95% 的可信区间 (CI) 为 24.2%~73.2%, 6 例 (15.4%) 患者 95% CI 为 4%~96.6% 完全缓解, CA125 水平正常。19 例 (48.7%, 95% CI 32.0%~65.4%) 疾病稳定, 1 例 (2.6%, 95% CI 1.5%~35%) 肿瘤进展。中位反应时间是 12 周 (5.1~18.6 周), 中位反应期 38 周 (8.2~67.6 周), 中位无进展生存 32.7 周 (95% CI 21.6~43.8 周), 中位总生存期是 78.1 周 (95% CI 37.1~119.1 周)。

**3 讨 论**

复发卵巢癌一个重要的问题是采用联合化疗还是单药化疗。过去, 选择单药化疗主要是基于其毒性的考虑。在复发卵巢癌使用联合化疗; 应根据化疗药物的不同作用机制和毒副反应特点, 合理制订联合化疗方案。

在铂类敏感复发的卵巢癌, 相比常规以铂类为基础的化疗, 2 个平行随机临床实验提示紫杉醇和铂类的联合化疗提高了生存时间和无进展生存<sup>[7]</sup>。另一个随机对照实验, 卡铂联合吉西他滨化疗相比单用卡铂化疗, 联合化疗方案产生明显较长的无进展生存<sup>[8]</sup>。

临床前实验显示以吉西他滨为基础的联合化疗增加了细胞毒性, 可以克服耐药。这些特性使吉西他滨成为一个有前景的药物。本研究显示吉西他滨和长春瑞滨联合化疗是有效的。

在 NSCLC, 几个 I 期临床实验摸索剂量研究提示长春瑞滨是 25 mg/m<sup>2</sup>, 吉西他滨是 1 000 mg/m<sup>2</sup>, 第 1 天和第 8 天静脉滴注, 21 d 为 1 个疗程。这样的联合化疗方案也应用于乳腺癌, 并取得了较理想的结果。在紫杉醇铂类化疗后复发, 可能不适合顺铂为基础的联合化疗, 吉西他滨联合卡铂是一种合适的选择<sup>[9]</sup>。

在本研究中, 有效率为 48.7%, 中位反应期为 38 周, 生存期为 78 周, 这个结果好于单用吉西他滨或长春瑞滨。在 I 期, II 期临床研究吉西他滨总有效率为 14%~22%, 中位生存期 6~9 个月。单用长春瑞滨的临床实验中, 有效率 15%~30%, 以上都是应用于复发的卵巢癌<sup>[10]</sup>, 本研究吉西他滨与长春瑞滨联合化疗结果优于其他联合化疗方案。

聚乙二醇化的多柔比星脂质体 (PLD) 在复发的卵巢癌是一个有前景的药物<sup>[11]</sup>。在 II 期临床研究中吉西他滨和 PLD 联合化疗, 有效率为 34.3%, 中位反应时间为 22 周, 在 II 期多中心的临床研究中评估长春瑞滨和 PLD 联合化疗, 总有效率为 37%, 无进展生存为 5.5 个月, 总生存时间为 9 个月。与近来包含铂类的联合化疗对铂类敏感的患者, 本研究的结果也是令人满意的。

卡铂和吉西他滨联合化疗, 相比卡铂单药化疗, 联合化疗的有效率为 47.2%, 非进展生存为 8.6 个月, 总生存时间为 18 个月。PLD 和卡铂联合化疗是有效的<sup>[12]</sup>, 在以铂类紫杉醇为基础的化疗, 一、二线化疗后复发的患者, 有效率为 63%, 非进展生存时间 9.4 个月, 总生存时间为 32 个月。PLD 和卡铂联合化疗相比卡铂和紫杉醇前者的结果是令人鼓舞的, 而且在 II 期研究吉西他滨和奥沙利铂在复发卵巢癌<sup>[13]</sup>, 总有效率为 20% (9.5% 的患者铂类耐药, 24.1% 的患者铂类敏感)。总结出联合化疗是有效的, 但是执行方案是不满意的, 优于较慢的治疗反应和相对高的毒副反应。

有几个因素对二线化疗方案的影响, 包括对铂类化疗的反应时间、无治疗间隔 (TFI)、PFI。这些因素是相互交错的, PFI 和 TFI 常常是相同的。肿瘤的有效率直接与 PFI 有关。另外, 在本研究中, 对于 PFI 超过 12 个月的患者相比 PFI 在 6~

12 个月的患者有较好的有效率。卵巢癌在以铂类为基础的化疗后 6~12 个月复发,考虑为部分铂类敏感<sup>[14]</sup>。

本研究相比其他以铂类联合化疗复发卵巢癌患者有较高的有效率(61.5%),PFI 大约 1 年。患者对卡铂过敏或对铂类有禁忌证的患者,吉西他滨和长春瑞宾是较好的选择。

19 例(48.7%)患者显示肿瘤稳定。根据复发卵巢癌的慢性疾病本质,取得疾病稳定,维持较好的生存状态,对许多患者是可以接受的。毒副作用主要是骨髓抑制,嗜中性粒细胞减少(3 级 17.9%,4 级 5.1%)都是可控的和非累积的,没有输血或血小板。

尽管联合长春瑞宾,相比 Mutch 等<sup>[15]</sup>单用吉西他滨在复发疾病中观察到毒副作用为较少,但类似于吉西他滨与卡铂的联合化疗<sup>[16]</sup>。

#### 参考文献:

- [1] Poveda A. Ovarian cancer: is the news good enough? [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2005, 15(5): 298-306.
- [2] Armstrong D. Relapsed ovarian cancer: challenges and management strategies for a chronic disease [J]. *Oncologist*, 2002, 7(5): 20-28.
- [3] Sehouli J. Review of gemcitabine-based combinations for platinum-resistant ovarian cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2005, 15(1): 23-30.
- [4] Katsaros D, Oletti MV, Rigault de la Longrais IA, et al. Clinical and pharmacokinetic phase II study of pegylated liposomal doxorubicin and vinorelbine in heavily pretreated recurrent ovarian cancer [J]. *Ann Oncol*, 2005, 16(2): 300-306.
- [5] Airoidi M, Cattel L, Cortesina G, et al. Gemcitabine and vinorelbine in recurrent head and neck cancer: pharmacokinetic and clinical results [J]. *Anticancer Res*, 2003, 23(3): 2845-2852.
- [6] Donadio M, Ardine M, Berruti A, et al. Gemcitabine and vinorelbine as second line treatment in patients with metastatic breast cancer: a phase II study [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2003, 52(2): 147-152.
- [7] Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. ICON4/AGO-OVAR-2. 2 trial [J]. *Lancet*, 2003, 361(9375): 2099-

2106.

- [8] Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with Carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CYG, and EORTC GCG [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(2): 4699-4707.
- [9] Kosmas C, Tsavaris N, Panopoulos C, et al. Gemcitabine and vinorelbine as second-line therapy in non-small-cell lung cancer after prior treatment with taxane + platinum based regimens [J]. *Eur J Cancer*, 2001, 37(8): 972-978.
- [10] Bookman MA. Gemcitabine monotherapy in recurrent ovarian cancer: from the bench to the clinic [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2005, 15(1): 12-17.
- [11] Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(14): 3312-3322.
- [12] Ferrero JM, Weber B, Geay JF, et al. Second-line chemotherapy with pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin is highly effective in patients with advanced ovarian cancer in late relapse: a GINECO phase II trial [J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(2): 205-214.
- [13] Harnet P, Buck M, Beale P, et al. Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in patients with recurrent ovarian cancer: an Australian and New Zealand Gynaecological Oncology Group study [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2007, 17(2): 359-366.
- [14] Colombo N, Gore M. Treatment of recurrent ovarian cancer relapsing 6Y12 months post platinum-based chemotherapy [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2007, 64(2): 129-138.
- [15] Mutch DG, Orlando M, Goss T, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(1): 2811-2818.
- [16] 罗在彬. 吉西他滨加顺铂联合放疗同步治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床研究 [J]. *重庆医学*, 2009, 38(16): 2062-2063.

(收稿日期: 2010-08-10 修回日期: 2010-09-20)

(上接第 805 页)

- 华东师范大学出版社, 2006: 122-125.
- [13] 何孔炎, 郑健鸿, 李建成, 等. 386 例婴幼儿舌系带过短矫正术的临床分析 [J]. *口腔医学研究*, 2009, 25(2): 195.
- [14] 邱蔚六. 口腔颌面外科学 [M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 93.
- [15] 曹桂珍. 143 例儿童舌系带过短矫正术的疗效分析 [J]. *贵*

州医药, 2006, 30(6): 552-553.

- [16] Ostapiuk B. Tongue mobility in ankyloglossia with regard to articulation [J]. *Ann Acad Med Stetin*, 2006, 52(3): 37-47.

(收稿日期: 2010-08-07 修回日期: 2010-09-22)