

阿帕替尼联合 DP 方案治疗晚期卵巢癌的临床研究

汪小英¹, 屈芳²

1. 宜昌市第二人民医院 药剂科, 湖北 宜昌 443000

2. 宜昌市第二人民医院 妇科, 湖北 宜昌 443000

摘要: **目的** 探讨甲磺酸阿帕替尼片联合 DP 方案(多西他赛注射液+顺铂注射液)治疗晚期卵巢癌的临床疗效。**方法** 选择 2016 年 1 月—2018 年 1 月宜昌市第二人民医院收治的 78 例晚期卵巢癌患者作为研究对象, 按照随机数字表法将患者分为对照组和治疗组, 每组各 39 例。对照组患者给予 DP 方案, 第 1 天静脉滴注多西他赛注射液 75 mg/m², 滴注完毕后, 在 B 超引导下对患者腹腔进行穿刺, 经导管注入 60 mg 顺铂注射液和 1 800 mL 生理盐水, 液体温度控制在 45 ℃左右, 灌注完毕后, 每隔 15 分钟帮助患者更换 1 次体位。治疗组在对照组治疗的基础上口服甲磺酸阿帕替尼片, 1 片/次, 1 次/d。1 个化疗周期共 21 d, 两组患者共治疗 3 个化疗周期。观察两组的近期疗效, 比较两组患者治疗前后的癌因性疼痛评分、癌因性疲乏评分、生存质量评分和血清肿瘤标记物指标。**结果** 治疗后, 治疗组总有效率为 92.31%, 显著高于对照组的 74.36%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后, 两组患者静息疼痛评分、运动疼痛评分均显著降低, 癌因性疲乏评分显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 治疗后, 治疗组静息疼痛评分、运动疼痛评分明显低于对照组, 癌因性疲乏评分明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后, 两组患者生理健康、精神健康、社会功能、总体感觉评分均显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 治疗后, 治疗组各项生存质量评分明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。治疗后, 两组患者癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 125 (CA125)、糖类抗原 153 (CA153) 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 治疗后, 治疗组血清肿瘤标记物水平明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。**结论** 甲磺酸阿帕替尼片联合 DP 方案治疗晚期卵巢癌具有较好的临床疗效, 可缓解癌因性疼痛和疲乏状况, 改善患者生存质量, 降低血清肿瘤标记物水平, 且不良反应较少, 具有较好的临床推广应用价值。

关键词: 甲磺酸阿帕替尼片; 多西他赛注射液; 顺铂注射液; 晚期卵巢癌; 生存质量评分; 癌胚抗原; 糖类抗原 125

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)07-2132-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.07.044

Clinical study on apatinib combined with DP regime in treatment of advanced ovarian cancer

WANG Xiao-ying¹, QU Fang²

1. Department of Pharmacy, The Second People's Hospital of Yichang, Yichang 443000, China

2. Department of Gynecology, The Second People's Hospital of Yichang, Yichang 443000, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Apatinib Mesylate Tablets combined with DP regime (Docetaxel Injection and Cisplatin Injection) in treatment of advanced ovarian cancer. **Methods** Patients (78 cases) with advanced ovarian cancer in The Second People's Hospital of Yichang from January 2016 to January 2018 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 39 cases. Patients in the control group were given DP regime, and were iv administered with Docetaxel Injection 75 mg/m² at the first day. After the drip was completed, the intraperitoneal puncture was completed under the guidance of B-mode ultrasound, and 60 mg Cisplatin Injection and 1 800 mL saline were also injected by the catheter. The liquid temperature was controlled at about 45℃. After the infusion, patients were helped to change positions every 15 min. Patients in the treatment group were *po* administered with Apatinib Mesylate Tablets on the basis of control group, 1 tablet/time, once daily. One chemotherapy cycle lasted 21 d, and patients in the two groups were treated for three chemotherapy cycles. After treatment, the short-term efficacy were evaluated, and cancer-related pain scores, cancer-related fatigue scores, quality of life scores, and serum tumor markers levels in two

收稿日期: 2018-08-23

作者简介: 汪小英 (1972—), 女, 湖北宜昌人, 主管药师, 研究方向为药物治疗和统计。E-mail: 1954737786@qq.com

groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy in the treatment group was 92.31%, which was significantly higher than 74.36% in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, resting pain score and exercise pain score in two groups were significantly decreased, but cancer-related fatigue score was significantly increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, resting pain score and exercise pain score in the treatment group were significantly lower than those in the control group, but cancer-related fatigue score was higher than that in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the scores of physical health, mental health, social function, and general sensation in two groups were significantly increased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the quality of life scores in the treatment group were significantly higher than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CEA, CA125, and CA153 in two groups were significantly decreased, and there were differences in the same group ($P < 0.05$). After treatment, serum tumor markers levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Apatinib Mesylate Tablets combined with DP regime has good clinical efficacy in treatment of advanced ovarian cancer, can alleviate cancer-related pain and fatigue, improve the quality of life, and reduce the level of serum tumor markers, and less adverse reactions, which has a certain clinical application value.

Key words: Apatinib Mesylate Tablets; Docetaxel Injection; Cisplatin Injection; advanced ovarian cancer; quality of life score; CEA; CA125

卵巢癌属于临床妇科常见的生殖系统恶性肿瘤,其早期诊断较困难,确诊时患者肿瘤多发展到晚期,失去手术时机,因此多采取化疗方案治疗。多西他赛、顺铂是临床上用于治疗晚期卵巢癌的常用化疗药物,可有效延缓肿瘤进展^[1],但部分晚期卵巢癌患者采用DP方案(多西他赛、顺铂)化疗的效果不够理想。随着近年来临床上关于晚期卵巢癌分子靶向治疗的研究报道不断增多,阿帕替尼作为一种分子靶向治疗药物被逐渐应用于卵巢癌化疗中^[2]。因此,本研究选择宜昌市第二人民医院收治的晚期卵巢癌患者作为研究对象,探讨甲磺酸阿帕替尼片联合DP方案的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年1月—2018年1月宜昌市第二人民医院收治的78例晚期卵巢癌患者作为研究对象,年龄34~69岁,平均(50.68±16.84)岁;病程1~3个月,平均(2.04±0.87)个月。本研究符合医学试验伦理学原则,经医院伦理学委员会批准。

纳入标准:符合《卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(第四版)》中卵巢癌的诊断标准,确诊为晚期卵巢癌^[3];预计存活时间超过3个月;患者对研究知情同意。

排除标准:对研究不予以配合者;合并严重肝肾肾功能不全者;药物过敏者。

1.2 分组和治疗方法

按照随机数字表法将所有患者分为对照组和治疗组,每组各39例。对照组年龄35~67岁,平均

年龄(50.42±13.85)岁;病程1~3个月,平均病程(2.09±0.81)个月。治疗组年龄34~69岁,平均年龄(50.93±13.72)岁;病程1~3个月,平均病程(1.98±0.79)个月。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组患者给予DP方案,第1天静脉滴注多西他赛注射液(江苏奥赛康药业股份有限公司生产,规格0.5 mL:20 mg,产品批号1509、1721),75 mg/m²,滴注完毕后,穿刺前排净腹水,在B超引导下对患者腹腔进行穿刺,留置导管,经导管注入60 mg顺铂注射液(南京制药厂有限公司生产,规格20 mL:20 mg,产品批号20151223、20170308)和1 800 mL生理盐水,液体温度控制在45℃左右,灌注完毕后,每隔15分钟帮助患者更换1次体位,以确保顺铂在患者腹腔内分布均匀。治疗组在对照组治疗的基础上口服甲磺酸阿帕替尼片(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格0.425 g/片,产品批号2015119、2016219、2017082),1片/次,1次/d。1个化疗周期共21 d,两组患者共治疗3个化疗周期。

1.3 疗效评价标准^[4]

完全缓解(CR):治疗后,患者靶病灶基本消失,且未出现新发病灶;**部分缓解(PR):**治疗后,患者靶病灶面积缩小幅度至少为30%,且至少持续4周;**稳定(SD):**治疗后,患者靶病灶面积有所缩小,但缩小幅度不足30%;**进展(PD):**治疗后,患者靶病灶面积未见缩小,甚至增大。

客观缓解率=(CR+PR)/总例数

总有效率=(CR+PR+SD)/总例数

1.4 观察指标

1.4.1 癌因性疼痛评分^[5] 评估工具为数字疼痛评估法(NRS),评估时间为患者静息时、运动后,总分最低0分,最高10分,患者越疼痛,得分越高。

1.4.2 癌因性疲乏评分^[6] 评估工具为癌症疲乏量表(CFS),总分最低0分,最高60分,患者越疲乏,得分越高。

1.4.3 生存质量评分^[7] 评估工具为中国癌症患者生存质量量表(QLQ-CCC)。该量表分为生理健康(0~100分)、心理健康(0~100分)、社会功能(0~100分)、总体感觉(0~100分),患者生存质量好,得分越高。

1.4.4 血清肿瘤标记物指标 采集患者清晨空腹外周静脉血液5 mL,3 000 r/min离心10 min,取血清,分别测定癌胚抗原(CEA)、糖类抗原125(CA125)、糖类抗原153(CA153)水平,检测试剂盒分别购自梅里埃诊断产品上海有限公司、上海研域化学试剂有限公司、上海心语生物科技有限公司。

1.5 不良反应观察

观察和记录两组患者的不良反应,包括恶心呕

吐、骨髓抑制、脱发等发生率。

1.6 统计学处理

应用SPSS 19.0统计学软件,计数资料(表示为例、百分数)行 χ^2 检验,计量资料表示为 $\bar{x} \pm s$,行t检验。

2 结果

2.1 两组近期疗效比较

治疗后,对照组CR 4例,PR 17例,SD 8例,客观缓解率为53.85%,总有效率为74.36%;治疗组CR 6例,PR 18例,SD 12例,客观缓解率为61.54%,总有效率为92.31%,两组总有效率比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),但两组客观缓解率比较差异无统计学意义,见表1。

2.2 两组癌因性疼痛评分和癌因性疲乏评分比较

治疗后,两组患者静息疼痛评分、运动疼痛评分均显著降低,癌因性疲乏评分显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组静息疼痛评分、运动疼痛评分明显低于对照组,癌因性疲乏评分明显高于对照组,两组患者比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表1 两组近期疗效比较

Table 1 Comparison on short-term efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	客观缓解率/%	总有效率/%
对照	39	4	17	8	10	53.85	74.36
治疗	39	6	18	12	3	61.54	92.31*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组癌因性疼痛评分和癌因性疲乏评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison on cancer-related pain scores and cancer-related fatigue scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	静息疼痛评分		运动疼痛评分		癌因性疲乏评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	39	7.58 \pm 2.42	5.17 \pm 2.06*	8.35 \pm 2.50	5.86 \pm 2.13*	21.94 \pm 6.03	31.27 \pm 8.65*
治疗	39	7.34 \pm 2.55	3.09 \pm 1.98* [▲]	8.26 \pm 2.61	3.75 \pm 2.04* [▲]	22.15 \pm 6.19	42.09 \pm 9.31* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组生存质量评分比较

治疗后,两组患者生理健康、精神健康、社会功能、总体感觉评分均显著升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组各项生存质量评分明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

2.4 两组血清肿瘤标记物水平比较

治疗后,两组患者CEA、CA125、CA153水平均显著降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组血清肿瘤标记物水平明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

表3 两组生存质量评分比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on quality of life scores between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	生理健康评分	精神健康评分	社会功能评分	总体感觉评分
对照	39	治疗前	74.53±7.42	70.35±6.90	73.08±7.21	71.59±7.18
		治疗后	80.58±7.93*	76.72±7.82*	79.29±7.57*	77.92±7.85*
治疗	39	治疗前	74.69±7.85	70.56±6.74	73.37±7.16	71.87±7.64
		治疗后	89.47±8.69* [▲]	84.56±8.21* [▲]	88.16±9.24* [▲]	86.43±8.93* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组血清肿瘤标记物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison on serum tumor markers levels between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	CEA/(ng·mL ⁻¹)		CA125/(U·mL ⁻¹)		CA153/(U·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	39	32.45±6.23	25.19±4.51*	85.76±12.37	67.59±8.64*	89.67±15.34	68.75±11.46*
治疗	39	32.17±6.29	20.38±3.95* [▲]	85.42±12.83	56.27±8.05* [▲]	89.26±15.52	56.24±9.07* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.5 两组不良反应发生率比较

治疗期间, 对照组发生恶心呕吐 6 例、骨髓抑制 3 例、脱发 4 例, 其恶心呕吐、骨髓抑制、脱发发生率分别为 15.38%、7.69%、10.26%; 治疗组发生恶心呕吐 8 例、骨髓抑制 4 例、脱发 2 例, 其恶心呕吐、骨髓抑制、脱发发生率分别为 20.51%、10.26%、5.13%。两组各不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义。

3 讨论

卵巢癌在临床妇科恶性肿瘤中较为多见, 与宫颈癌、乳腺癌被列为女性 3 大恶性肿瘤, 多发生于合并不孕症或绝经时间较晚的女性人群中, 具有较高的发病率^[8]。由于卵巢癌的早期阶段缺乏典型的临床症状, 在早期阶段易被忽视, 往往发展至晚期才能确诊, 此时患者已经错过肿瘤切除手术时机, 无法根治, 其预后结局较差^[9]。因此, 临床上需针对晚期卵巢癌实施积极治疗, 以延长患者的生存期限, 尽可能提高患者在有限存活时间内的生存质量。

晚期卵巢癌的化疗方案尚无统一规范, 其一线化疗方案常采用 DP 化疗方案 (多西他赛+顺铂)。该化疗方案被广泛应用于多种恶性肿瘤治疗中, 第 3 代紫杉醇类药物与铂类药物联用于化疗中具有良好的化疗效果^[10-11], 其中多西他赛属于第 3 代紫杉醇类半合成抗肿瘤药物, 可作用于微管蛋白, 促使微管蛋白聚合, 形成稳定的微管聚合物, 阻断其解

离, 抑制癌细胞的增殖和有丝分裂, 达到延缓肿瘤进展的目的, 而顺铂被列入在多种恶性肿瘤一线化疗方案中。因此, 本研究中采用顺铂经腹腔热灌注, 与生理盐水注入患者腹腔内, 可在一定程度上诱导肿瘤细胞死亡, 达到延缓肿瘤进展的目的。

近年来, 分子靶向治疗被逐渐应用于恶性肿瘤治疗中, 取得了一定的进展。阿帕替尼是由我国自主研发的靶向治疗药物, 具有高度选择性, 可与血管内皮细胞生长因子受体 2 的三磷酸腺苷结合位点竞争, 阻断下游的信号传导, 有利于阻断肿瘤新血管生成, 起到显著的抗癌作用^[12-13]。目前阿帕替尼用于晚期卵巢癌的研究报道并不多见。本研究为探讨阿帕替尼治疗晚期卵巢癌的作用, 针对晚期卵巢癌患者进行研究后发现, 治疗组总有效率显著高于对照组 ($P < 0.05$); 治疗组的静息疼痛评分、运动疼痛评分均显著低于对照组 ($P < 0.05$); 各项生存质量评分均高于对照组 ($P < 0.05$), 且两组不良反应发生率比较无统计学意义, 说明阿帕替尼联合 DP 化疗方案治疗晚期卵巢癌可取得显著的近期疗效, 可有效延缓肿瘤进展, 提高患者的生存质量。

CEA、CA125、CA153 是临床上常用于恶性肿瘤诊治中的标记物。CEA 属于癌胚抗原, 是一种胚胎性的致癌抗原, 对卵巢上皮肿瘤的灵敏度高, 其表达水平在卵巢上皮细胞发生恶变后会出现明显增高^[14]; CA125、CA153 均属于糖蛋白抗原, 最早

均发现于乳腺癌中,近年来已成为恶性肿瘤的常用血清标记物,在卵巢癌中表达水平上调^[15]。本研究中,治疗后治疗组的CEA、CA125、CA153水平均显著低于对照组($P < 0.05$),说明阿帕替尼联合DP化疗方案可提高晚期卵巢癌患者的抗癌作用。

综上所述,甲磺酸阿帕替尼片联合DP方案治疗晚期卵巢癌具有较好的临床疗效,可缓解癌因性疼痛和疲乏状况,改善患者生存质量,降低血清肿瘤标记物水平,且不良反应较少,具有较好的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 胡远强,张永波,王华,等.多西他赛联合卡铂与紫杉醇联合顺铂治疗晚期卵巢癌的疗效和安全性比较[J].中国药房,2016,27(24):3353-3356.
- [2] 耿海燕.甲磺酸阿帕替尼治疗晚期卵巢癌的疗效评价及其对血清HE4、CA125及CA199的影响[J].中国临床实用医学,2017,8(2):73-74.
- [3] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会.卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(第四版)[J].中国实用妇科与产科杂志,2018,34(7):739-749.
- [4] 杨学宁,吴一龙.实体瘤治疗疗效评价标准:RECIST[J].循证医学,2004,4(2):85-90.
- [5] 李春蕊,张雯,樊碧发.数字评分法(NRS)与口述评分法(VRS)在老年慢性疼痛患者中的比较[J].中国疼痛医学杂志,2016,22(9):683-686.
- [6] 张凤玲,丁玥,韩丽沙,等.癌症疲乏量表中文版的信效度[J].中国心理卫生杂志,2011,25(11):810-813.
- [7] 罗健,孙燕,周生余.中国癌症患者化学生物治疗生活质量量表的编制[J].中华肿瘤杂志,1997,19(6):437-441.
- [8] 任海花,任卫东,马惠凤.卵巢癌临床流行病学调查报告[J].基层医学论坛,2009,13(2):62-63.
- [9] 秦萌,金滢,潘凌亚.晚期卵巢癌患者新辅助化疗适应证及间歇性肿瘤细胞减灭术手术时机选择[J].中国实用妇科与产科杂志,2018,34(2):232-236.
- [10] 田静,刘乐佳,王莉,等.复方斑蝥胶囊联合DP方案治疗晚期卵巢癌的疗效观察[J].现代药物与临床,2018,33(8):2050-2054.
- [11] 尤勇,陈逸群,李智强,等.重组人血管内皮抑制素不同给药方法联合DP方案治疗晚期卵巢癌30例临床疗效观察[J].山西医药杂志,2014,43(15):1848-1850.
- [12] 李琪,赵峻峰,史晓宇,等.阿帕替尼联合化疗用于二线治疗失败晚期卵巢癌的临床观察[J].河北医科大学学报,2017,38(12):1384-1387.
- [13] 王丽丽,李鑫,侯定坤,等.阿帕替尼治疗6例晚期难治性卵巢癌的临床观察[J].中国肿瘤临床,2018,45(7):362-365.
- [14] 侯娟娟,虎淑妍,刘婷婷,等.血清肿瘤标志物在卵巢癌早期诊断中的临床价值[J].中国免疫学杂志,2014,30(8):1101-1104,1107.
- [15] 傅文洁,王海霞,梁爽,等.CA125、CA199、CA153和CA724在卵巢癌中的表达及临床病理分析[J].中国妇幼保健,2014,29(36):5989-5991.