

贝伐单抗联合紫杉醇和奈达铂治疗晚期及复发宫颈癌的疗效观察

李雪梅, 王纯雁

辽宁省肿瘤医院 妇科, 辽宁 沈阳 110042

摘要: **目的** 探讨贝伐单抗联合紫杉醇和奈达铂治疗晚期及复发宫颈癌的临床疗效。**方法** 选取2013年2月—2015年2月辽宁省肿瘤医院妇科收治的晚期及复发宫颈癌患者88例,按照治疗方法不同分为对照组和治疗组,每组各44例。对照组第1天给予紫杉醇注射液 175 mg/m^2 ,加入500 mL生理盐水中静脉滴注,3 h内滴完。第2天给予注射用奈达铂 80 mg/m^2 进行静脉滴注。治疗组在给予对照组药物化疗前给予贝伐单抗注射液 7.5 mg/kg ,加入500 mL生理盐水中静脉滴注,首次应用贝伐单抗注射液输注时间应持续90 min,以后可缩短至60 min,其他治疗同对照组。两组均以3周为1个疗程,连续治疗3个疗程。观察两组的临床疗效和生活质量改善情况,观察两组患者不良反应发生情况。**结果** 治疗后,对照组有效率为31.82%,临床获益率为70.45%;治疗组有效率为56.82%,临床获益率为88.64%,两组有效率、临床获益率比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组和治疗组生存质量改善率分别为65.91%、84.09%,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组不良反应发生情况比较差异无统计学意义。**结论** 贝伐单抗联合紫杉醇和奈达铂治疗晚期及复发宫颈癌具有较好的临床疗效,可显著提高患者的生存质量,不良反应并未增加,具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 贝伐单抗注射液;紫杉醇注射液;注射用奈达铂;宫颈癌

中图分类号: R984 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2016)02-0203-04

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2016.02.018

Clinical observation of bevacizumab combined with paclitaxel and nedaplatin in treatment of advanced and recurrent cervical cancer

LI Xue-mei, WANG Chun-yan

Department of Gynaecology, Liaoning Cancer Hospital, Shenyang 110042, China

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of bevacizumab combined with paclitaxel and nedaplatin in treatment of advanced and recurrent cervical cancer. **Methods** Patients (88 cases) with advanced and recurrent cervical cancer in Department of Gynaecology of Liaoning Cancer Hospital from February 2013 to February 2015 were enrolled in this study. According to the different treatment plan, patients were divided into treatment (44 cases) and control (44 cases) groups. The patients in the control group were iv administered with Paclitaxel Injection on the first day, 175 mg/m^2 added into normal saline 500 mL, and dropped down in 3 h. And they were iv administered with Nedaplatin for injection 80 mg/m^2 . The patients in the treatment group were iv administered with Bevacizumab Injection before giving the chemotherapy drugs of control group, 7.5 mg/kg added into normal saline 500 mL, for the first time the infusion time should be continued for 90 min, later reduced to 60 min, and other treatment was the same as the control group. One course of treatment included 3 weeks, and two groups were treated for three courses. The clinical efficacy and improvement of life quality in two groups were evaluated, and the adverse reactions in two groups were observed. **Results** After treatment, the total effective rate of control group was 31.82%, and the clinical benefit rate was 70.45%, while the total effective rate of treatment group was 56.82%, and the clinical benefit rate was 88.64%, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). The improvement rate of life quality in the control and treatment groups were 65.91% and 84.09%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). There was no difference between two groups about the situation of adverse reactions. **Conclusion** Bevacizumab combined with paclitaxel and nedaplatin has the good clinical effect in treatment of advanced and recurrent cervical cancer, and can significantly improve the life quality in patients, and at the same time adverse reactions do not increase, which has a certain clinical application value.

Key words: Bevacizumab Injection; Paclitaxel Injection; Nedaplatin for injection; cervical cancer

收稿日期: 2015-08-31

作者简介: 李雪梅(1976—),女,副主任医师,研究方向是妇科肿瘤的诊疗。Tel: 18900917399 E-mail: lxm7399@163.com

在妇科恶性肿瘤中宫颈癌的致死率占据首位,在我国每年大概有 3 万的女性患者死于宫颈癌^[1]。晚期宫颈癌患者的肿瘤体积往往较大,而且很容易发生临近脏器的重度浸润以及远处淋巴结和脏器的转移,单纯给予放疗临床效果不佳,而且难以兼顾远处转移灶。复发宫颈癌多半已经接受过放疗,也不适于再次放疗。而化疗对于原发灶和转移灶均有效,并能有效地抑制肿瘤进一步播散,最终达到缩小病灶和降低肿瘤负荷的目的。贝伐单抗能够选择性地结合血管内皮生长因子(VEGF)受体的各种活化亚型,而达到阻断其生物活性,进而阻止肿瘤血管生成和瘤体的生长,降低血管通透性、减轻肿瘤占位效应^[2]。奈达铂是二代铂类化疗药物,主要是通过 DNA 结合,而对 DNA 的复制起到抑制作用,进而产生抗癌活性^[3]。紫杉醇具有促进微管蛋白聚合的作用,并具有抑制微管蛋白解聚的作用,对肿瘤细胞的分化和增殖均起到阻碍作用^[4]。基于上述药物的作用,辽宁省肿瘤医院对晚期及复发宫颈癌患者采用贝伐单抗联合紫杉醇和奈达铂进行治疗,取得了较为满意的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 2 月—2015 年 2 月在辽宁省肿瘤医院妇科接受治疗的 88 例晚期及复发宫颈癌患者的临床资料进行回顾性分析,根据相关检查以及病理组织检查符合晚期宫颈癌的诊断标准^[5]。年龄 25~68 岁,平均年龄(43.52±8.36)岁;病理类型 76 例为鳞癌,7 例为腺癌,5 例为腺鳞癌;临床分期 5 例为 IIIa 期,39 例为 IIIb,22 例为 IV 期,22 例为复发癌;分化程度 22 例为低分化癌,45 例中分化癌,21 例为高分化癌。所有患者均签署知情同意书。

1.2 药物

贝伐单抗注射液由罗氏制药公司生产,规格 100 mg:4 mL,产品批号 B3461B01;紫杉醇注射液由海口市制药厂有限公司生产,规格 5 mL:30 mg,产品批号 120207;注射用奈达铂由齐鲁制药有限公司生产,规格 10 mg/瓶,产品批号 11012409。

1.3 分组和治疗方法

按治疗方案的差别将所有患者分为对照组和治疗组,每组各 44 例。其中,对照组年龄 25~68 岁,平均年龄为(43.41±8.33)岁;病理类型 37 例为鳞癌,4 例为腺癌,3 例腺鳞癌;临床分期 3 例为 IIIa 期,19 例为 IIIb,10 例为 IV 期,12 例为复发癌;

分化程度 10 例为低分化癌,23 例中分化癌,11 例为高分化癌。治疗组年龄 29~66 岁,平均年龄为(43.35±8.32)岁;病理类型 39 例为鳞癌,3 例为腺癌,2 例为腺鳞癌;临床分期 2 例为 IIIa 期,20 例为 IIIb,12 例为 IV 期,10 例为复发癌;分化程度 12 例为低分化癌,22 例中分化癌,10 例为高分化癌。两组患者一般临床资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

对照组第 1 天给予紫杉醇注射液 175 mg/m²,加入 500 mL 生理盐水中静脉滴注,3 h 内滴完。滴注过程中给予全程的心电监护,每隔 30 min 测血压、呼吸、心跳,滴注前 6、9 h 分别口服地塞米松 20 mg,滴注前 30 min 给予常规抗过敏药预防过敏反应,化疗前后静脉给予托烷司琼 5 mg 止吐。第 2 天给予注射用奈达铂 80 mg/m²进行静脉滴注,同样滴注前后给予托烷司琼 5 mg 止吐。治疗组在给予对照组药物化疗前给予贝伐单抗注射液 7.5 mg/kg,加入 500 mL 生理盐水中静脉滴注,首次应用贝伐单抗注射液输注时间应持续 90 min,以后可缩短至 60 min,其他治疗同对照组。两组均以 3 周为 1 个疗程,连续治疗 3 个疗程后进行相关指标评价。

1.4 临床疗效判定标准

近期疗效^[6] 治疗后患者肿瘤病灶全部消失并持续 4 周以上,无新病灶出现者为完全缓解(CR);治疗后肿瘤两径乘积减少 50%以上,并持续 4 周以上,无新病灶出现视为部分缓解(PR);治疗后肿瘤两径乘积减少 50%以下或增大 25%以下,并持续 4 周以上,无新病灶出现视为疾病稳定(SD);治疗后肿瘤两径乘积增加 25%以上或出现新病灶视为疾病进展(PD)。

有效率=(CR+PR)/总例数

临床获益率=(CR+PR+SD)/总例数

生存质量^[7] 治疗后 Karnofsky(KPS)评分较治疗前增加 10 分以上者为改善;减少在 10 分以内者为稳定;减少 10 分以上者为下降。

改善率=(改善+稳定)/总例数

1.5 不良反应

不良反应评定参照美国国立癌症研究所(NCI)不良事件常用术语评定(CTCAEv4.0)^[8]。

1.6 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件对研究数据进行统计学分析,连续变量分析使用 *t* 检验,类别变量分析使用 Fisher 检验确切概率法及统计描述分析法。

2 结果

2.1 两组近期临床疗效比较

治疗后, 对照组 CR 6 例, PR 8 例, SD 17 例, 有效率 31.82%, 临床获益率 70.45%; 治疗组 CR 10 例, PR 15 例, SD 14 例, 有效率 56.82%, 临床获益率 88.64%, 两组有效率和临床获益率比较差异均

有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组生存质量改善情况比较

治疗后, 对照组生存质量改善 16 例, 稳定 13 例, 改善率为 65.91%; 治疗组改善 19 例, 稳定 18 例, 改善率为 84.09%, 两组改善率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 1 两组近期临床疗效比较

Table 1 Comparison on short-term clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	有效率/%	临床获益率/%
对照	44	6	8	17	13	31.82	70.45
治疗	44	10	15	14	5	56.82*	88.64*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组生存质量改善情况比较

Table 2 Comparison on improvement of life quality between two groups

组别	n/例	改善/例	稳定/例	下降/例	改善率/%
对照	44	16	13	15	65.91
治疗	44	19	18	7	84.09*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

2.3 两组不良反应发生情况比较

治疗过程中, 对照组发生白细胞下降 7 例, 血小板减少 4 例, 胃肠道反应 8 例, 鼻黏膜充血 2 例; 治疗组发生白细胞下降 8 例, 血小板减少 5 例, 胃肠道反应 7 例, 鼻黏膜充血 2 例, 两组不良反应发生情况比较差异无统计学意义。

3 讨论

早期宫颈癌没有特异性的临床症状, 当患者出现阴道不规则流血、接触性出血等症状时病变多为中晚期。而对于晚期及复发宫颈癌的治疗效果均不佳, 患者的生存率较低, 因此, 寻找有效的治疗手段, 提高患者生存质量具有重要意义。当前宫颈癌的放疗比较有效, 但对于晚期宫颈癌患者来说, 瘤体体积较大、瘤体组织细胞缺氧, 很容易发生腹腔淋巴结及远处脏器转移, 单纯给予放疗很难获得满意的临床疗效, 若增加放疗剂量, 又会发生严重的放疗相关并发症。化疗不仅能够有效地降低患者肿瘤病理分期, 还能有效抑制肿瘤播散, 最终达到缩小病灶和降低肿瘤负荷的目的^[2]。而且对于复发宫颈癌多半已经接受过放疗, 失去放疗机会, 只能进行化疗。

奈达铂是第二代铂类抗癌药物, 当进入细胞后,

其甘醇酸脂配基上的醇性氧与铂之间的键就会发生断裂, 使得水和铂相结合, 形成离子型活性物质, 而断裂的甘醇酸脂配基就会变得不稳定而被释放, 产生的离子型活性物质就会和 DNA 相结合, 对 DNA 的复制进行抑制, 而发挥抗癌活性^[9]。紫杉醇作为临床上常用的抗细胞内微管药物, 能够与小管的 β 位进行特异性结合, 具有促进微管蛋白聚合和抑制微管蛋白解聚的作用, 进而使细胞在有丝分裂的过程中不能形成纺锤体组织结构, 最终达到阻碍肿瘤细胞分化和增殖的作用^[10]。贝伐单抗为重组人源化、人鼠嵌合抗 VEGF 的一种单克隆抗体。其药物作用的靶点是 VEGF, 通过与内源性 VEGF 相结合, 阻止 VEGF 同其 Flt-1 受体、KDR 受体结合, 从而对内皮细胞有丝分裂起到抑制作用和减少新生血管生成。和其他靶向治疗药物相比, 贝伐单抗的抑制作用更加准确, 能够有效避免对不必要的 VEGF 产生抑制作用^[11]。并且贝伐单抗和化疗药物联合应用时, 还能够增加血管的通透性, 增强药物的敏感性。因此, 贝伐单抗与化疗相联合可以明显提高肿瘤患者的临床疗效, 同时可以延长患者的生存期, 两者起到协同的作用^[12]。

本研究结果显示, 治疗组与对照组的有效率分

别为 56.82%、31.82%，治疗组与对照组的临床获益率分别为 88.64%、70.45%，治疗组与对照组生存质量改善率分别为 84.09%、65.91%，治疗组与对照组相比，并未增加不良反应，表明贝伐单抗联合紫杉醇和奈达铂治疗中晚期宫颈癌效果确切。

综上所述，贝伐单抗联合紫杉醇和奈达铂治疗晚期及复发宫颈癌具有较好的临床疗效，可显著提高患者的生存质量，不良反应并未增加，具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 孙 燕, 石远凯. 临床肿瘤内科学手册 [M]. 第 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 618.
- [2] 崔 斐, 李 军, 罗荣城. 贝伐单抗在肿瘤临床治疗中的研究进展 [J]. 河北医学, 2008, 44(6): 741-746.
- [3] 管忠震, 徐瑞华. 奈达铂临床研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2004, 31(13): 774-780.
- [4] 史清文. 天然药物化学史话: 紫杉醇 [J]. 中草药, 2011, 42(10): 1878-1884.
- [5] 孔北华. 规范诊断程序明确诊断标准—《子宫颈癌诊断》标准解读 [J]. 中国卫生标准管理, 2013, 4(10): 4-7.
- [6] 周际昌, 谢惠民. 新编抗肿瘤药物临床治疗手册 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2004: 237-386.
- [7] Mor V, Laliberte L, Morris J N, *et al.* The Karnofsky performance status scale. an examination of its reliability and validity in a research setting [J]. *Cancer*, 1984, 53(9): 2002-2007.
- [8] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统: 通用不良反应术语标准 4.0 版 [J]. 肿瘤, 2012, 32(2): 142-144.
- [9] 李 汾, 李树业, 孟 勇. 新一代铂类药物-奈达铂研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2004, 12(1): 74-75.
- [10] 谢宝芬, 潘柏良. 紫杉醇的药理与临床研究进展 [J]. 中国药业, 2008, 17(15): 76-78.
- [11] 封宇飞, 雷 静, 傅得兴. 血管内皮生长因子抑制剂-贝伐单抗 [J]. 中国药学杂志, 2005, 40(19): 83-84.
- [12] 陈万灵, 欧阳学农. 新药贝伐单抗的临床应用进展 [J]. 中国肿瘤, 2010, 19(8): 534-539.