

贝伐单抗联合多西他赛治疗晚期宫颈癌的临床疗效及安全性观察

张卫霞, 杨 婷, 刘娟妮, 李芬霞, 陈 蕾

西安医学院第二附属医院 妇科, 陕西 西安 710038

摘要: **目的** 探讨贝伐单抗联合多西他赛治疗晚期宫颈癌的临床疗效及安全性。**方法** 收集2011年4月—2016年4月于西安医学院第二附属医院进行治疗的晚期宫颈癌患者75例作为研究对象进行回顾性分析,按照治疗方法的不同将其分为观察组43例和对照组32例。对照组患者仅使用多西他赛治疗,观察组在此基础上加用贝伐单抗。对两组患者临床疗效、不良反应、生活质量以及药物经济学进行考察与比较。**结果** 观察组总有效率和临床控制率均显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者在血液系统、消化系统及其他毒副反应发生率方面均无显著差异。观察组生活质量改善总有效率为83.72%,对照组为62.50%,观察组显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组平均治疗费用为 (8.3 ± 1.0) 万元,对照组为 (1.8 ± 0.6) 万元,观察组显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 贝伐单抗联合多西他赛治疗晚期宫颈癌临床疗效优于多西紫杉醇单药,但费用高昂,需结合患者自身情况制定治疗方案。

关键词: 晚期宫颈癌; 贝伐单抗; 多西他赛; 疗效; 安全性

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2017)01-0100-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2017.01.019

Clinical efficacy and safety observation of bevacizumab combined with docetaxel in treatment of advanced cervix cancer

ZHANG Wei-xia, YANG Ting, LIU Juan-ni, LI Fen-xia, CHEN Lei

Department of Gynecology, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an 710038, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical efficacy and safety of bevacizumab combined with docetaxel in treatment of advanced cervix cancer. **Methods** Seventy-five patients with advanced cervix cancer accepted in our hospital from April 2011 to April 2016 were selected and divided into observation group with 43 cases and control group with 32 cases according to different treatment methods. Patients in control group were given docetaxel, and patients in observation group were combined with bevacizumab on the basis of control group. The clinical efficacy, adverse reactions, life quality and pharmacoeconomics of two groups were observed and compared. **Results** The total efficacy and clinical control rate of observation group were all higher than control group with statistically significance ($P < 0.05$). The adverse reaction rate of two groups had no difference. Total efficacy of life quality improvement was 83.72%, which was obviously higher than control group 62.50% with statistically significance ($P < 0.05$). The average cost of observation group was (83 ± 10) thousands, of control group was (18 ± 6) thousands. The cost of observation group was obviously higher than control group with statistically significance ($P < 0.05$). **Conclusion** Using bevacizumab combined with docetaxel in treatment of advanced cervix cancer has better effect clinical but costs much than docetaxel. We should set on treatment according to patients' own situation.

Key words: advanced cervix cancer; bevacizumab; docetaxel; curative effect; safety

宫颈癌是女性最为常见的生殖系统恶性肿瘤,严重影响患者健康及生命安全^[1]。晚期宫颈癌往往瘤体较大,且具有组织器官浸润及转移,缺乏手术指征,而放疗也难以取得令人满意的效果^[2]。有研

究表明,化疗可有效控制肿瘤生长,对于原发灶及转移灶均有效,故在临床上多采用化疗对晚期宫颈癌进行治疗^[3]。多西他赛是一种广谱抗癌药,对于宫颈癌有一定的治疗效果^[4]。贝伐单抗是一种抑制

收稿日期: 2016-07-07

作者简介: 张卫霞(1982—),陕西人,女,硕士研究生,主治医师,研究方向为妇科肿瘤。

Tel: 13572888401 E-mail: zhangweixia_1982@medicine360.net

血管生长的分子靶向药物,近年来开始进入晚期宫颈癌的治疗当中^[5]。本研究对近年来于西安医学院第二附属医院采用不同化疗方案治疗的晚期宫颈癌患者进行回顾性分析,对其疗效及安全性进行考察,以期为临床合理治疗方案的选择提供理论基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2011年4月—2016年4月于西安医学院第二附属医院进行治疗的晚期宫颈癌患者75例作

为研究对象进行回顾性分析,纳入及排除标准如下:

①均经明确病理学诊断为晚期宫颈癌;②排除合并其他系统严重疾病的患者;③排除合并精神类疾病患者。按照治疗方法的不同将其分为观察组及对照组。观察组包含患者43例,年龄分布27~73岁,平均年龄(45.1±9.3)岁;对照组包含患者32例,年龄分布30~71岁,平均年龄(46.2±8.5)岁。两组患者年龄、病理类型、病理分期等一般资料无显著差别,具有可比性。见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Table 1 Comparison on general information of patients between two groups

组别	n/例	年龄分布/例		病理类型/例			病理分期/例		
		<60岁	≥60岁	鳞癌	腺癌	腺鳞癌	IIIa期	IIIb期	IV期
对照	32	25	7	27	2	3	9	17	6
观察	43	31	12	36	4	3	13	19	11

1.2 治疗方法

结合患者疾病进展情况与患者个人意愿制定治疗方案,对照组患者使用多西他赛单药治疗,具体用法如下:多西他赛注射液(商品名为泰素帝,英国Aventis Pharma S.A.生产,规格80 mg/2 mL,生产批号S202257)75 mg/m²于第1天静脉滴注3 h。观察组患者在使用多西他赛治疗之前先给予贝伐单抗治疗,具体用法如下:贝伐单抗注射液(商品名为安维汀,瑞士罗氏制药公司生产,规格100 mg/4 mL,生产批号478205)7.5 mg/kg于第1天静脉滴注90 min,之后与对照组治疗方法相同。两组患者均以21 d为一个疗程,共进行3个疗程的治疗。

1.3 观察指标

对两组患者临床疗效、不良反应、生活质量以及药物经济学进行考察与比较。

(1)临床疗效:参考RECIST实体瘤疗效评价标准进行判断,包括完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD);总有效率(RR)=CR+PR;临床控制率(DCR)=CR+PR+SD。

(2)不良反应:参考WHO制定的毒副反应评

价标准进行判断,主要包括血液系统毒副反应、消化系统毒副反应以及其他毒副反应,按照严重程度划分为I~IV级。

(3)生活质量:采用KPS生活质量评价量表对患者恢复情况进行考察,以总分升高>10分为改善、总分改变不超过10分为稳定,总分减少>10分为无效;总有效=改善+稳定。

(4)药物经济学:对患者治疗3个疗程医疗费用进行比较。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0统计分析软件,对临床疗效、不良反应、生活质量等计数资料,以率的形式表示,检验方法选择 χ^2 检验;对药物经济学等计量资料,以 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示,检验方法选择 t 检验。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,观察组总有效率和临床控制率分别为62.79%和90.70%,对照组总有效率和疾病控制率分别为31.25%和71.88%,观察组均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组患者临床疗效比较

Table 2 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	RR/%	DCR/%
对照	32	3	7	13	9	31.25	71.88
观察	43	9	18	12	4	62.79*	90.70*

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

2.2 两组患者不良反应比较

治疗后,患者不良反应以轻度(I~II级)为主,均自行缓解或经对症治疗后缓解。两组患者在血液系统、消化系统及其他毒副反应发生率方面均无显著差异。见表3。

2.3 两组患者生活质量恢复情况比较

治疗后,观察组生活质量改善总有效率为

83.72%,对照组为62.50%,观察组显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.4 两组药物经济学比较

对两组患者治疗总费用进行比较,结果显示,观察组患者平均治疗费用为(8.3 ± 1.0)万元,对照组患者平均治疗费用为(1.8 ± 0.6)万元,观察组显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表3 两组患者不良反应比较

Table 3 Comparison of adverse reaction between two groups

组别	n/例	血液系统毒副反应					
		白细胞减少/例			血小板减少/例		
		I~II级	III~IV级	合计	I~II级	III~IV级	合计
对照	32	5	1	6	4	0	4
观察	43	6	0	6	4	1	5

组别	n/例	消化系统毒副反应					
		恶心呕吐/例			腹泻/例		
		I~II级	III~IV级	合计	I~II级	III~IV级	合计
对照	32	3	0	3	2	1	3
观察	43	4	1	5	3	0	3

组别	n/例	其他毒副反应					
		疲倦/例			脱发/例		
		I~II级	III~IV级	合计	I~II级	III~IV级	合计
对照	32	7	1	8	9	2	11
观察	43	7	2	9	10	2	12

表4 两组患者生活质量恢复情况比较

Table 4 Comparison on quality of life in two groups

组别	n/例	改善/例	稳定/例	无效/例	总有效率/%
对照	32	8	12	12	62.50
观察	43	20	16	7	83.72

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

3 讨论

宫颈癌是一种严重威胁女性健康的妇科恶性肿瘤,其发病率及病死率位居妇科恶性肿瘤的第二位,且近年来呈不断升高趋势。宫颈癌早期常缺乏典型的临床症状,患者就诊时常已处于中晚期,预后较差^[6]。如何为晚期宫颈癌患者选择合适的治疗方案,对延长患者生存期,提高患者生活质量均具有重要的意义。

多西他赛是一种半合成的紫杉类广谱抗癌药物,主要通过促进微管蛋白聚合形成微管并抑制其解聚,从而使微管束维持稳定,肿瘤细胞进行有丝

分裂,起到抑制和杀伤肿瘤细胞的作用^[7]。研究显示,多西他赛已被广泛用于肺癌、乳腺癌、卵巢癌等多种肿瘤的治疗当中^[8-9]。且多西他赛与氟尿嘧啶、长春新碱或铂类药物均无交叉耐药,故常被应用于联合化疗方案的制定中^[10]。

近年来,国内外众多研究发现,肿瘤血管与肿瘤生长密切相关,其不但能为肿瘤细胞生长提供血供,还可将营养物质运入肿瘤组织,代谢产物运出肿瘤组织,并且为肿瘤转移提供了基本路径与条件^[11]。因此,更多研究不仅局限于针对肿瘤细胞进行治疗,而是以肿瘤血管为靶点展开了一系列研究。

研究发现,与肿瘤血管新生有关的因子多达 30 多种,例如血管内皮细胞生长因子(VEGF)、纤维蛋白生长因子等,其中又以 VEGF 作用最为显著。VEGF 在正常组织中呈低表达,而在肿瘤血管新生过程中明显高表达,因此可作为理想的靶点^[12]。基于上述研究,贝伐单抗应运而生,该药物是一种重组人源性抗 VEGF 单克隆抗体,可靶向 VEGF 并对其作用进行阻断,从而阻止肿瘤血管新生,使肿瘤局部缺血坏死,抑制肿瘤生长与转移^[13]。国内已有多西紫杉醇联合贝伐单抗治疗三阴性乳腺癌或复发性卵巢癌的相关报道,均取得了较为满意的临床疗效,但关于宫颈癌的治疗仍然鲜少报道^[14]。

本研究采用上述联合化疗方案进行治疗,结果显示,联合化疗组治疗效果及生活质量改善明显优于对照组,与该方案在其他肿瘤中的治疗结果类似,其原因可能是由于贝伐单抗增加了血管通透性,故有利于其他化疗药物的吸收,促进了其对肿瘤细胞的杀伤作用^[15],证实该方案对于改善患者预后具有积极的作用。两组患者不良反应发生情况类似,说明联合化疗方案不会加重毒副作用的发生。值得注意的是,尽管联合化疗优势较为明显,但从药物经济学方面考虑,贝伐单抗化疗费用高昂,并非所有患者都可接受。这也提示在制定化疗方案时,应综合考虑患者自身情况,进行个体化治疗方案的建立。

此外,本研究为回顾性分析,且例数偏少,因此可能造成结果偏倚。并且本研究仅仅对近期疗效进行了考察,缺乏对远期疗效及安全性的判断,将在以后的工作中对上述不足进行克服与补充,以完善本研究结果。

综上所述,贝伐单抗联合多西他赛治疗晚期宫颈癌临床疗效优于多西他赛单药,但费用高昂,需结合患者自身情况制定治疗方案。

参考文献

- [1] 张 芸. 青年女性宫颈癌的发病原因及临床治疗研究进展 [J]. 中外医学研究, 2015, 13(33): 162-164.
- [2] 张孟伟, 侯 丽, 卢 红. 培美曲塞联合顺铂治疗晚期或复发子宫颈癌效果分析 [J]. 肿瘤研究与临床, 2016, 28(01): 55-57.
- [3] 高雅丽, 赵子申, 高雅梅, 等. 同步放化疗后巩固化疗对局部晚期宫颈癌患者预后的影响 [J]. 中国现代医药杂志, 2016, 18(02): 25-29.
- [4] 杨晋蓉, 张 英, 谢珊莉, 等. 新辅助化疗在中晚期宫颈癌治疗中的临床价值 [J]. 西部医学, 2012, 24(03): 582-583.
- [5] 黄海波, 赵 燕. 贝伐单抗联合化疗治疗子宫颈癌研究进展 [J]. 肿瘤研究与临床, 2015, 27(03): 207-210.
- [6] 米热古丽·阿克木江, 苏莱娅·胡赛音. 放疗同步化疗对宫颈癌患者临床疗效的初步观察 [J]. 中国性科学, 2015, 24(11): 39-42.
- [7] 赵 营, 赵光日, 杜佩妍, 等. 多西他赛联合奈达铂与顺铂单药用于宫颈癌同期放化疗中的对比研究 [J]. 国际医药卫生导报, 2015, 21(12): 1678-1680.
- [8] 舒湘岑. 维拉帕米联合抗癌药多西他赛对乳腺癌细胞抑制作用的研究 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2016, 16(02): 190-192.
- [9] 吴 晶, 刘艳屏, 龙志雄, 等. 多西他赛联合洛铂方案与多西他赛联合顺铂方案同步放化疗治疗晚期非小细胞肺癌的随机对照研究 [J]. 转化医学杂志, 2016, 5(02): 70-73.
- [10] 马 焱, 孟祥颖, 吴世凯, 等. 多西他赛解救治疗紫杉醇耐药的转移性乳腺癌的临床研究 [J]. 癌症进展, 2012, 10(03): 251-256.
- [11] 陈 钢. 全身静脉化疗和髂内动脉栓塞灌注化疗对宫颈癌血管新生及恶性程度的影响 [J]. 海南医学院学报, 2016, 22(11): 1145-1148.
- [12] 徐美容. Galectin-3 和 VEGF-C 在宫颈癌中的研究进展 [J]. 医学综述, 2013, 19(24): 4444-4446.
- [13] 杜文静, 董信芳, 刘大江, 等. 贝伐单抗治疗晚期妇科恶性肿瘤 [J]. 国际妇产科学杂志, 2016, 43(02): 135-139.
- [14] 蔡锐刚, 姚舒洋, 徐兵河. 贝伐珠单抗联合紫杉类药物一线治疗局部复发或转移性乳腺癌患者的安全性及疗效 [J]. 中国肿瘤, 2014, 23(03): 253-256.
- [15] 高艳娥, 薛琴琴. 宫颈癌分子靶向药物的研究进展 [J]. 西安交通大学学报(医学版), 2013, 34(05): 557-562.