

贝伐珠单抗联合化疗方案用于晚期胃癌的临床观察

王丽红*,刘迎,杜晓林(郑州大学附属郑州中心医院消化科,郑州 450000)

中图分类号 R735.2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)23-3246-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.23.27

摘要 目的:探讨贝伐珠单抗联合化疗方案用于晚期胃癌的临床疗效及毒副反应。方法:84例晚期胃癌患者根据随机数字表法分为联合组与化疗组,各42例。化疗组患者采用FOLFOX 4(奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)化疗方案;联合组患者在化疗基础上加用贝伐珠单抗7.5 mg/kg静脉滴注,d1。两组均以21 d为1个周期,连续观察3个周期。比较两组患者的近期疗效、生存质量改善情况、化疗前后血清肿瘤标志物水平及药物毒副反应发生情况。结果:联合组患者的有效率(57.14%)明显高于化疗组(35.71%),生存质量提高率明显高于化疗组,生存质量降低率也明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);化疗后,两组患者的血清癌胚抗原和糖类抗原199水平均较化疗前明显下降,且联合组患者的下降幅度大于化疗组,差异均有统计学意义($P<0.05$);联合组患者白细胞、血小板、血红蛋白减少及周围神经毒性、恶心呕吐、肝肾功能异常的发生率均高于化疗组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:贝伐珠单抗联合化疗方案用于晚期胃癌的临床疗效显著,且不增加毒副反应。

关键词 贝伐珠单抗;化疗;晚期胃癌;疗效;毒副反应

Clinical Observation of Bevacizumab Combined with Chemotherapy in the Treatment of Advanced Gastric Cancer

WANG Lihong, LIU Ying, DU Xiaolin (Dept. of Gastroenterology, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate clinical efficacy and toxic and side effects of bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of advanced gastric cancer. METHODS: 84 patients with advanced gastric cancer were randomly divided into combination group and chemotherapy group, with 42 cases in each group. Chemotherapy group received FOLFOX4 chemotherapy regimen (oxaliplatin+calcium folinate+fluorouracil); combination group was additionally given bevacizumab 7.5 mg/kg intravenously, d1, on the basis of chemotherapy. A treatment course lasted for 21 d, and both groups received 3 courses of treatment. The short-term efficacy, the quality improvement of life, serum tumor marker before and after chemotherapy and the toxic and side effects were compared between 2 groups. RESULTS: The effective rate in combination group (57.14%) was significantly higher than chemotherapy group (35.71%), improvement rate of life quality in combination group was higher than chemotherapy group, reduction rate of life quality in combination group was lower than chemotherapy group, the differences were statistically significant ($P<0.05$); after chemotherapy, the serum CEA and CA199 levels were significantly decreased in both groups, the decrease of combination group was more significant than that of chemotherapy, with statistical significance ($P<0.05$). The incidence of decrease in leucocytes, platelet and hemoglobin, periphery neurotoxicity, nausea and vomiting, liver and kidney function in combination group was higher than in chemotherapy, but there was no statistical significance ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Bevacizumab combined with chemotherapy is effective in the treatment of advanced gastric cancer and don't increase toxic and side effects.

KEYWORDS Bevacizumab; Chemotherapy; Advanced gastric cancer; Therapeutic efficacy; Toxic and side effects

胃癌是一种常见的恶性肿瘤,在我国的发病率和病死率均位居恶性肿瘤前列^[1]。胃癌的早期诊断率较低,大多数患者在确诊时已为晚期,失去了外科根治性手术切除机会,此时采用药物保守治疗尤为重要^[2]。目前,对胃癌的治疗仍以化疗为主,但有报道显示,若仅给予化疗方案,患者的耐受性较差,毒副作用也较大,会使治疗效果大受影响^[3-4]。贝伐珠单抗是近年来开发的一种分子靶向抗肿瘤药物,具有良好的抗肿瘤效果^[5]。本研究主要考察了贝伐珠单抗联合化疗方案治疗晚期胃癌的临床疗效及毒副反应,旨在为临床提供用药依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)具有可测量的病灶,且经细胞学和病理学

证实为胃癌的患者;(2)TNM分期为Ⅲb~Ⅳ期;(3)卡氏(KPS)评分>60分;(4)生存期>3个月。

排除标准:(1)不符合上述纳入标准者;(2)儿童、哺乳期及妊娠期妇女;(3)精神病患者;(4)合并心、肝、肾、造血系统等严重原发性疾病者;(5)过敏体质者;(6)正在参加其他临床试验者。

1.2 研究对象

选择2013年4月—2015年4月在我院接受诊治的84例晚期胃癌患者,根据随机数字表法分为联合组与化疗组,各42例。联合组中,男性29例,女性13例;年龄35~73岁,平均年龄(56.37±8.73)岁;TNM分期:Ⅲb期27例,Ⅳ期15例;病理组织学诊断:未分化癌3例,低分化癌21例,中分化癌17例,高分化癌1例。化疗组中,男性27例,女性15例;年龄32~74岁,平均年龄(56.98±8.19)岁;TNM分期:Ⅲb期25例,Ⅳ期17

* 主治医师,硕士。研究方向:消化道疾病的临床与基础。电话:0371-67690111。E-mail:13938264603@163.com

例;病理组织学诊断:未分化癌2例,低分化癌20例,中分化癌18例,高分化癌2例。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经我院医学伦理委员会审核通过,患者或其家属均知情同意并签署知情同意书。

1.3 药品

注射用奥沙利铂(江苏奥赛康药业股份有限公司,批准文号:国药准字H20064297,批号:20130811,规格:0.1 g);注射用亚叶酸钙(扬子江药业集团广州海瑞药业有限公司,批准文号:国药准字H20073593,批号:20120907,规格:100 mg);氟尿嘧啶注射液[远大医药(中国)有限公司,批准文号:国药准字H42021742,批号:20121016,规格:10 ml:0.25 g];盐酸格拉司琼注射液(山东圣鲁制药有限公司,批准文号:国药准字H20066673,批号:20121030,规格:1 ml:1 mg);贝伐珠单抗注射液[Roche Pharma (Schweiz) Ltd,注册证号:S20120068,批号:20120917,规格:100 mg(4 ml)/瓶]。

1.4 治疗方法

化疗组患者采用FOLFOX4化疗方案:奥沙利铂85 mg/m²静脉滴注2 h,d1;亚叶酸钙200 mg/m²,静脉滴注2 h,每次滴注后立即静脉推注氟尿嘧啶400 mg/m²,且在每次推注后持续静脉泵入氟尿嘧啶600 mg/m²,连续22 h,d1、d2。联合组患者在化疗组基础上加用贝伐珠单抗7.5 mg/kg静脉滴注,d1。两组患者均以21 d为1个周期,共治疗3个周期。化疗前后给予格拉司琼3 mg预防呕吐。

1.5 观察指标及疗效评价

(1)观察两组患者的近期疗效。疗效评价标准^[6]——完全缓解(CR):治疗后肿瘤病灶消失4周以上;部分缓解(PR):治疗后无新发病灶,原病灶无进展,肿瘤两个最大垂直乘积降低50%以上,且能够维持4周以上;稳定(SD):治疗后无新发病灶,且肿瘤体积缩小<50%或增大<25%;进展(PD):治疗后出现新发病灶,或肿瘤体积增大≥25%。以CR+PR计算有效率(RR)。(2)观察两组患者的生存质量改善情况。采用KPS评分法,患者经治疗后评分上升≥10分为提高,下降≥10分为降低,介于两者之间为稳定。(3)采用电化学发光免疫法检测两组患者化疗前后血清肿瘤标志物水平变化,包括血清癌胚抗原(CEA)和糖类抗原(CA)199。免疫试剂盒均购自武汉博士德生物工程有限公司。(4)观察两组患者的毒副反应发生情况^[7]。

表3 两组患者化疗前后血清肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$, mg/L)

Tab 3 Comparison of serum tumor markers levels between 2 groups before and after chemotherapy($\bar{x} \pm s$, mg/L)

组别	n	CEA			CA199		
		化疗前	化疗后	差值	化疗前	化疗后	差值
联合组	42	68.39 ± 13.45	19.08 ± 4.59*	49.31 ± 8.47	428.97 ± 49.83	187.97 ± 26.57*	241.00 ± 23.15
化疗组	42	69.48 ± 12.57	32.39 ± 5.47*	27.09 ± 7.42	437.86 ± 53.42	243.59 ± 28.91*	194.26 ± 25.41
t		0.384	12.080	12.788	0.789	9.180	8.812
P		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注:与化疗前比较,* $P<0.05$

Note: vs. before chemotherapy,* $P<0.05$

2.4 两组患者毒副反应比较

联合组患者白细胞减少、血小板减少、周围神经毒性、血红蛋白减少、恶心呕吐、肝肾功能异常的发生率高于化疗组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者毒副反应比较见表4。

3 讨论

目前,化疗仍为晚期胃癌的主要治疗手段之一,但化疗药

1.6 统计学方法

采用SPSS 22.0软件包对数据进行统计分析。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对t检验,组间比较采用独立样本t检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较

联合组患者的RR为57.14%,显著高于化疗组(35.71%),差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者近期疗效比较见表1。

表1 两组患者近期疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of short-term efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	RR, %
联合组	42	6(14.29)	18(42.86)	16(38.10)	2(4.76)	57.14
化疗组	42	2(4.76)	13(30.95)	22(52.38)	5(11.90)	35.71
χ^2						3.877
P						<0.05

2.2 两组患者生存质量改善情况比较

联合组患者的生存质量提高率显著高于化疗组,生存质量降低率显著低于化疗组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者生存质量改善情况比较见表2。

表2 两组患者生存质量改善情况比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of the quality improvement of life between 2 groups [case(%)]

组别	n	提高	稳定	降低
联合组	42	19(45.24)	14(33.33)	9(21.43)
化疗组	42	10(23.81)	13(30.95)	19(45.24)
χ^2		4.266	0.055	5.357
P		<0.05	>0.05	<0.05

2.3 两组患者化疗前后血清肿瘤标志物水平比较

化疗前,两组患者的血清CEA和CA199水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。化疗后,两组患者的血清CEA和CA199水平显著下降,与化疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$);且联合组患者的血清CEA和CA199水平显著低于化疗组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者化疗前后血清肿瘤标志物水平比较见表3。

物在杀死肿瘤细胞的同时也会使正常细胞受损,且大部分晚期胃癌患者体质虚弱或合并各种并发症,故而难以耐受化疗的毒副反应^[8-9]。贝伐珠单抗是血管内皮生长因子的重组人源化单克隆免疫球蛋白G₁(IgG₁)抗体,主要通过阻止或减少血管内皮生长因子与血管内皮表面受体的结合,来抑制肿瘤血管内皮细胞的有丝分裂,从而抑制肿瘤血管生成;还能破坏部分

表4 两组患者毒副反应比较(例)

Tab 4 Comparison of toxic and side effects between 2 groups(case)

组别	n	分级	白细胞减少	血小板减少	周围神经毒性	血红蛋白减少	恶心呕吐	肝肾功能异常
联合组	42	I级	6	8	7	7	10	6
		II级	10	7	9	10	9	6
		III级	6	8	6	5	6	4
		IV级	2	4	3	2	3	1
		小计,例(%)	24(57.14)	27(64.29)	25(59.52)	24(57.14)	28(65.12)	17(40.48)
化疗组	42	I级	5	6	5	5	7	4
		II级	7	8	7	9	9	5
		III级	5	7	4	4	4	2
		IV级	2	2	2	1	2	0
		小计,例(%)	19(45.24)	23(54.76)	18(42.86)	19(45.24)	22(52.38)	11(26.19)
χ^2		1.191	0.791	2.335	1.191	1.779	1.929	
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	

现有肿瘤血管,导致肿瘤组织血氧供给不足;并可促使化疗药物更易到达肿瘤组织内部或者肿瘤之间,从而抑制肿瘤生长,发挥抗肿瘤的作用^[10]。孟勇^[10]的研究表明,卡培他滨与奥沙利铂联合贝伐珠单抗治疗老年晚期胃癌疗效显著,可明显提高患者化疗后生存质量,延长患者生存时间,且不良反应少。周永刚等^[11]研究表明,贝伐珠单抗联合XP化疗方案的近期疗效显著优于仅采用XP化疗方案。胡青等^[12]研究表明,晚期胃癌患者应用贝伐珠单抗联合多西紫杉醇+5-氟尿嘧啶+顺铂化疗方案的临床疗效显著,总有效率高达63.16%,并提高了患者生存质量,且不良反应能够耐受。本研究结果显示,联合组患者的RR(57.14%)明显高于化疗组(35.71%),生存质量提高率显著高于化疗组,生存质量降低率明显低于化疗组,差异均有统计学意义($P<0.05$);联合组患者的毒副反应率虽然高于化疗组,但差异无统计学意义($P>0.05$),说明贝伐珠单抗能够明显提高晚期胃癌患者的疗效和生存质量,且不会增加毒副作用。

CEA是一种复杂的含糖蛋白,血清CEA水平随着胃癌分期的上升而上升。研究表明,血清CEA对胃癌诊断的敏感性为19.0%~56.1%,特异性为50%~92%^[13]。CA199是一种低聚糖肿瘤相关抗原,主要存在于胃肠道癌组织中,而在正常人体内含量较少。血清CA199水平随着胃癌分期的上升而上升,其对胃癌诊断的敏感性为26.3%~69.0%,特异性为52.0%~95.0%^[14]。本研究结果显示,化疗后,两组患者血清CEA和CA199水平均较化疗前显著下降,且联合组患者的血清CEA和CA199水平显著低于化疗组,差异均有统计学意义($P<0.05$),说明贝伐珠单抗能够降低晚期胃癌患者血清CEA和CA199水平。

综上所述,贝伐珠单抗联合化疗方案治疗晚期胃癌的临床疗效显著,且毒副反应较少。但本研究样本量较小,此结论尚待大样本、多中心临床试验进一步验证。

参考文献

[1] 刘美红,贺海平,陈建思. 广西肿瘤医院近10年胃癌临床流行病学分析[J]. 现代肿瘤医学,2013,8(12):2 835.
[2] 李跃军,肖茂良,李春球,等. 奥沙利铂联合替吉奥方案治疗晚期胃癌的临床观察[J]. 重庆医学,2011,40(5): 2 581.

[3] 陈敬华,申维玺,夏俊贤,等. DCF方案一线化疗后替吉奥维持治疗晚期胃癌[J]. 南方医科大学学报,2014,13(7):1 057.
[4] 李建瓚,李斌,蒋海荣,等. 紫杉醇脂质体联合顺铂及5-氟尿嘧啶治疗晚期胃癌的临床观察[J]. 中华肿瘤杂志,2011,33(3):229.
[5] 付红伟,孙涛,井明晰,等. 贝伐珠单抗联合化学药物治疗晚期胃癌的疗效观察[J]. 国际病理科学与临床杂志,2013,33(1):42.
[6] 孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社,2001:992-994.
[7] 董志伟,谷铎之. 临床肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:711-713.
[8] 郑晓可. 不同化疗方案对晚期胃癌患者血清肿瘤标志物的影响[J]. 中国实验诊断学,2012,16(8):1 420.
[9] 林春丽,葛继红. 复方苦参注射液联合化疗治疗晚期胃癌的临床研究[J]. 世界中西医结合杂志,2011,6(4):316.
[10] 孟勇. 卡培他滨与奥沙利铂联合贝伐单抗方案治疗老年晚期胃癌疗效及安全性分析[J]. 海南医学院学报,2014,20(12):1 707.
[11] 周永刚,李祥,许诺,等. 贝伐单抗联合XP方案治疗晚期胃癌疗效及安全性研究[J]. 药学与临床研究,2011,19(6):538.
[12] 胡青,肖志华. 贝伐珠单抗联合多西紫杉醇、5-FU以及顺铂化疗治疗晚期胃癌的疗效观察[J]. 实用癌症杂志,2015,30(2):225.
[13] 吕晓娟,刘冰,张瑞丽. 血清CEA和CA199及CA724联合检测对胃癌诊断的临床意义[J]. 中国肿瘤临床与康复,2007,14(1):26.
[14] 丁志祥,王梅,钱高潮,等. 胃癌患者血清CEA、CA19-9和CA72-4联合检测的临床意义[J]. 江苏大学学报:医学版,2011,21(6):488.

(收稿日期:2015-11-17 修回日期:2016-03-04)

(编辑:胡晓霖)