

贝伐珠单抗联合紫杉醇脂质体方案化疗治疗晚期胃癌的临床效果

周宁, 王薇, 唐勇

周宁, 王薇, 唐勇, 新疆医科大学附属肿瘤医院消化内科
新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830000

周宁, 主治医师, 主要从事消化肿瘤内科治疗的研究。

新疆医科大学科研创新基金资助项目, No. XJC201384

新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目, No. 2013211A067

吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金资助项目, No. 320.6750.13330

作者贡献分布: 病例观察由周宁完成; 周宁与王薇负责收集数据; 唐勇负责审核数据; 统计分析由周宁与唐勇完成; 论文撰写与修改由周宁、王薇及唐勇完成。

通讯作者: 唐勇, 主任医师, 830000, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市苏州东街789号, 新疆医科大学附属肿瘤医院消化内科, ae717ty@163.com

电话: 0991-7819112

收稿日期: 2015-04-24 修回日期: 2015-05-11

接受日期: 2015-05-15 在线出版日期: 2015-06-28

Clinical effects of bevacizumab plus liposomal paclitaxel chemotherapy in patients with advanced gastric cancer

Ning Zhou, Wei Wang, Yong Tang

Ning Zhou, Wei Wang, Yong Tang, Department of Gastroenterology, Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Supported by: Xinjiang Medical University Scientific Research Innovation Fund, No. XJC201384; Natural Science Fund of Xinjiang Uygur Autonomous Region, No. 2013211A067; Jie-Ping Wu Medical Foundation for Clinical Research, No. 320.6750.13330

Correspondence to: Yong Tang, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Affiliated Cancer Hospital of Xinjiang Medical University, 789 Suzhou East Road, Urumqi 830000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China. ae717ty@163.com

Received: 2015-04-24 Revised: 2015-05-11

Accepted: 2015-05-15 Published online: 2015-06-28

Abstract

AIM: To investigate the clinical effects of bevacizumab plus liposomal paclitaxel chemotherapy in patients with advanced gastric cancer.

METHODS: Sixty patients with advanced gastric cancer treated at our hospital from January 2012 to January 2014 were randomly divided into a control group and an observation group. The control group received liposomal paclitaxel and capecitabine chemotherapy. The observation group received bevacizumab treatment on the basis of the control group. Clinical efficacy and adverse effects were compared for the two groups.

RESULTS: Response rate was 68.7% in the observation group, significantly higher than 54.4% in the control group ($P < 0.05$). The incidence rates of bone marrow suppression and gastrointestinal reaction were 12.3% and 2.4%, respectively, which showed no significant difference compared with those in the control group ($P > 0.05$).

CONCLUSION: Bevacizumab in combination with liposomal paclitaxel chemotherapy for treating advanced gastric cancer can improve clinical outcomes.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Advanced gastric cancer; Bevacizumab; Liposomal paclitaxel; Chemotherapy; Clinical efficacy

Zhou N, Wang W, Tang Y. Clinical effect of

背景资料

目前研究已证明紫杉醇脂质体联合希罗达方案对晚期胃癌的治疗效果和安全性均较高, 但对于该方案联合贝伐单抗治疗晚期胃癌的疗效及安全性的相关研究较少。

同行评议者

王小众, 教授, 福建医科大学附属协和医院消化内科

■ 相关报道

近年来, 贝伐珠单抗逐渐应用于肿瘤治疗, 并取得了满意的治疗效果. 既往研究结果表明紫杉醇脂质体联合化疗的客观有效率为54.8%, 中位疾病进展时间为5.1 mo, 中位生存时间为10.0 mo.

bevacizumab plus liposomal paclitaxel chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(18): 2957-2960 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2957.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i18.2957>

摘要

目的: 探讨贝伐珠单抗联合紫杉醇脂质体方案化疗治疗晚期胃癌的临床效果及安全性.

方法: 抽取2012-01/2014-01入新疆医科大学附属肿瘤医院治疗的晚期胃癌患者60例作为研究对象, 将患者随机分为对照组和观察组, 对照组给予紫杉醇脂质体联合卡培他滨方案化疗, 观察组在对照组的基础上联合贝伐珠单抗治疗, 分别对比观察两组患者的临床疗效和不良反应.

结果: 观察组有效率为68.7%, 对照组为54.4%, 差异具有统计学意义($P < 0.05$). 观察组骨髓抑制和胃肠反应的发生率分别为12.3%、2.4%, 与对照组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$). 观察组1年生存率达46.9%; 对照组生存率达44.8%; 两组患者的生存率差异无统计学意义($\chi^2 = 1.02, P > 0.05$).

结论: 贝伐珠单抗联合紫杉醇脂质体方案化疗晚期胃癌可提高临床疗效, 值得进一步推广应用.

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 晚期胃癌; 贝伐珠单抗; 紫杉醇脂质体; 化疗; 临床疗效

核心提示: 贝伐珠单抗联合紫杉醇脂质体方案化疗较单纯化疗组在并未增加不良反应的基础上, 明显提高了有效率, 尽管总生存率未获益, 但明显改善患者生活质量.

周宁, 王薇, 唐勇. 贝伐珠单抗联合紫杉醇脂质体方案化疗治疗晚期胃癌的临床效果. 世界华人消化杂志 2015; 23(18): 2957-2960 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/2957.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i18.2957>

0 引言

胃癌是临床常见的恶性肿瘤, 多数胃癌患者确诊时已属于中晚期, 已丧失手术机会, 强烈的化疗成为主要的治疗手段^[1]. 虽然化疗能够延长其生存周期, 但是随着治疗时间的延长, 容易伴发多种不良反应^[2]. 基于此, 探求更加安

全、更加有效的治疗方案成为临床工作的重中之重. 目前研究^[3-6]证明, 紫杉醇脂质体联合希罗达方案对晚期胃癌的治疗效果和安全性均较高, 但对于该方案联合贝伐单抗治疗晚期胃癌的疗效及安全性的相关研究较少, 通过本研究对该治疗方案进行进一步观察, 现报道如下.

1 材料和方法

1.1 材料 抽取2012-01/2014-12在新疆医科大学附属肿瘤医院治疗的晚期胃癌患者60例作为研究对象, 纳入标准: (1)通过病理学或细胞学证实的胃癌; (2)无年龄、性别等限制; (3)入组前血、尿常规, 肝、肾功能等常规检查未发现明显异常. 将患者随机分为两组: 观察组30例, 男18例, 女12例, 年龄38-71岁, 平均59.62岁±2.61岁, 病程1-14年, 平均8.5年±3.0年; 对照组30例, 男16例, 女14例, 年龄39-73岁, 平均60.08岁±2.77岁, 病程1-12年, 平均10.0年±1.5年. 两组患者均了解并自愿加入本组研究. 排除肝、肾功能严重受损、未完成治疗周期、预计生存周期≤3 mo、精神异常、交流障碍者. 通过对比两组的基本资料, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性. 紫杉醇脂质体, 30 mg/支, 南京思科药业有限公司; 希罗达, 500 mg×12/盒, 瑞士罗氏公司; 贝伐珠单抗, 100 mg/支, 瑞士罗氏公司.

1.2 方法

1.2.1 治疗方案: 对照组仅行化疗. 治疗期间根据其疾病发展、一般状况、对药物的耐受性等情况确定用药方案; 本组30例患者中, 采用紫杉醇脂质体联合化疗. 观察组30例患者中, 采用紫杉醇脂质体联合希罗达行化疗治疗, 在此基础上联合贝伐珠单抗治疗, 7.5 mg/kg, 21 d为1疗程, 加强输液期间观察, 了解其是否出现不良用药反应.

1.2.2 临床观察指标: (1)观察两组临床疗效. 参照实体瘤的疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)^[7]拟定临床疗效评价标准: 完全缓解(complete response, CR): 肿瘤完全消失时间≥1 mo; 部分缓解(partial response, PR): 肿瘤最大径和减少≥30%, 持续时间≥1 mo; 稳定(stable disease, SD)基线病灶长径总和与有缩小但未达PR或有增加但未达进展(progressive disease, PD); PD: 肿瘤最大径和增大≥20%或出现新病灶. 将CR+PR组判为有效; 将SD+PD组判为无效; (2)了解两组患者出

■ 应用要点

对于晚期癌症患者, 在化疗基础上联合贝伐珠单抗治疗, 不仅能够提高患者对临床治疗方案的耐受性, 还能够提高其生活质量.

表 1 两组临床疗效比较 ($n = 30$)

| 分组 | CR[n(%)] | PR[n(%)] | SD[n(%)] | PD[n(%)] | 总有效率(%) |
|------------|----------|----------|----------|----------|---------|
| 观察组 | 5(15.2) | 16(53.5) | 6(21.0) | 3(10.3) | 68.7 |
| 对照组 | 3(9.7) | 13(44.7) | 11(35.5) | 3(10.1) | 54.4 |
| χ^2 值 | 6.87 | 9.30 | 0.90 | 11.75 | 10.30 |
| P 值 | <0.05 | <0.05 | >0.05 | <0.05 | <0.05 |

CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 稳定; PD: 进展.

表 2 两组不良用药反应比较 ($n = 30, n(\%)$)

| 分组 | 骨髓抑制 | 胃肠道反应 | 肝功能损害 | 高血压 |
|------------|---------|--------|--------|--------|
| 观察组 | 4(12.3) | 7(2.4) | 2(6.3) | 5(1.8) |
| 对照组 | 4(13.5) | 1(3.0) | 2(5.7) | 0(0.0) |
| χ^2 值 | 1.45 | 1.56 | 1.31 | 1.09 |
| P 值 | >0.05 | >0.05 | >0.05 | >0.05 |

■ 名词解释

疾病进展时间:
指随机分组至出现影像学进展之间的时间间隔.

现的不良用药反应; (3)随访1年, 记录两组患者的存活率.

统计学处理 采用统计学软件SPSS16.0进行数据分析, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 差异具有统计学意义.

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组有效率为68.7%, 对照组为54.4%, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)(表1).

2.2 两组不良用药反应比较 主要表现为肝功能受损、高血压的发生、骨髓抑制和胃肠道反应, 对照组肝功能损害发生率为6.3%, 高血压发生率为1.8%, 均略高于对照组, 但两组差异无统计学意义($P > 0.05$)(表2).

2.3 随访情况 随访1年患者的生存率: 观察组30例患者中, 其中14例存活, 生存率占46.9%; 对照组30例患者中, 13例存活, 生存率占44.8%; 两组患者的生存率差异无统计学意义($\chi^2 = 1.02, P > 0.05$).

3 讨论

胃癌是全球常见的恶性肿瘤疾病之一, 全球以亚洲发病率最高. 在我国, 70%以上的患者就诊时已属晚期, 每年因胃癌死亡的患者有60余万例, 居癌症死亡率的第2位. 因而提高晚期胃癌的治疗效果迫在眉睫. 胃癌生长和转移需要血管提供丰富的血液和营养, 故血管生成对于胃癌的生长和转移非常重要, 而肿瘤细胞本身

能分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)来诱导血管生成^[8,9], VEGF在肿瘤的发展过程中全程表达, 在胃部肿瘤组织中呈高度表达^[10,11], 他能与肿瘤血管内皮细胞表面受体结合, 在调节正常和异常的血管生成中起着关键的作用^[12]. VEGF在血浆、组织中的水平可能与胃癌的复发、转移及预后有一定的相关性^[13,14]. 近年来, 贝伐珠单抗逐渐应用于肿瘤治疗中, 并取得了满意的治疗效果. 既往研究^[15-17]结果表明, 紫杉醇脂质体联合化疗的客观有效率为54.8%, 中位疾病进展时间(time to progress, TTP)为5.1 mo, 中位生存时间为10.0 mo, 本研究结果表明, 观察组临床疗效明显优于对照组, 观察组肿瘤有效率达到68.7%, 明显高于单纯化疗组, 具有统计学意义, 1年生存率达到46.9%, 尽管总生存未获益, 但并未增加不良反应发生率, 改善了患者生活质量, 但因样本量小, 统计结果可能存在偏倚.

总之, 对于晚期癌症患者, 在化疗基础上联合贝伐珠单抗治疗, 不仅能够提高患者对临床治疗方案的耐受性, 还能够提高其生活质量, 值得推广应用.

4 参考文献

- Sun Y, Ma SL. Treatment of advanced gastric cancer: current strategies and future perspectives. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment* 2010; 17: 395-398
- Akaza H, Kawai K, Tsuruo T, Tsukagoshi S, Aiba K, Shimada Y, Kakeji Y, Ishikawa H, Ikeda T, Nakamura S, Tamura T, Yamamoto N, Isonishi S,

同行评价

本文对贝伐珠单抗联合紫杉醇脂质体方案化疗治疗晚期胃癌进行了初步探讨, 具有一定临床意义。

- 1 Hinotsu S, Hirose M, Katsura J. [Future directions of anticancer drug development in Japan]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2008; 35: 351-360 [PMID: 18281781]
- 2 陈素秀, 费正华, 蒋亦燕. 紫杉醇脂质体与希罗达联合治疗老年晚期胃癌31例临床观察. *浙江临床医学* 2009; 11: 1140-1142
- 3 阙劲松. 紫杉醇脂质体联合奥沙利铂和希罗达治疗晚期贲门癌50例. *中国实用医刊* 2012; 39: 71-72
- 4 兰守丽. 紫杉醇脂质体与紫杉醇治疗晚期胃癌的对比研究. *中国保健营养* 2013; 12: 6926
- 5 吴芳, 陈述嫦, 卢致辉, 熊建萍. 紫杉醇脂质体或紫杉醇联合5-氟尿嘧啶一线治疗晚期胃癌的临床疗效分析. *中华肿瘤杂志* 2010; 32: 234-236
- 6 崔赛琼. 贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期大肠癌的临床研究. 大连: 大连医科大学, 2013
- 7 陈川, 俞德超, 滕理. 以VEGF/VEGFR为靶点的抗肿瘤药物的研究进展. *中国肿瘤生物治疗杂志* 2007; 14: 291-300
- 8 顾阳春, 马力文. 循环VEGF的临床意义. *癌症进展* 2010; 8: 267-270
- 9 樊晴伶, 尹一童. 血管内皮生长因子与胃癌转移及预后的研究进展. *中国实用医药* 2009; 4: 248-249
- 10 Gretschel S, Astrosini Ch, Vieth M, Jöns T, Tomov T, Höcker M, Schlag PM, Kemmner W. Markers of tumour angiogenesis and tumour cells in bone marrow in gastric cancer patients. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 642-647 [PMID: 18023552 DOI: 10.1016/j.ejso.2007.09.010]
- 11 邓薇, 沈琳. 胃癌靶向药物治疗进展. *中国新药杂志* 2012; 19: 1531-1538
- 12 Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH, Levnor A, D'Adamo D, O'Reilly E, Tse A, Trocola R, Schwartz L, Capanu M, Schwartz GK, Kelsen DP. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5201-5206 [PMID: 17114652 DOI: 10.1200/JCO.2006.08.0887]
- 13 Kang Y, Ohtsu A, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park S, Lim HY, Langer B, Shah MA. AVAGAST: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of first-line capecitabine and cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with advanced gastric cancer (AGC). *J Clin Oncol* 2010; 28(Suppl 15S): LBA4007
- 14 顾术东, 茅国新, 刘艳, 刘凡, 张艳, 黄也青, 沈浮. 紫杉醇脂质体与紫杉醇联合卡培他滨一线治疗晚期胃癌疗效比较. *肿瘤基础与临床* 2013; 26: 478-481
- 15 党琦, 杨红艳, 刘杰, 高卫. 替吉奥胶囊联合紫杉醇治疗术后复发或转移性胃癌的疗效观察. *山东医药* 2013; 53: 93-94
- 16 周恒根, 倪敬中, 刘兰芳, 程燕, 李亚莉, 李华年. 替吉奥胶囊联合紫杉醇治疗晚期胃癌28例临床观察. *中国现代药物应用* 2011; 5: 3-4

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》2013-2014 年电子版合订本正式发布

本刊讯 《世界华人消化杂志》(*World Chinese Journal of Digestology, WCJD*, print ISSN 1009-3079, online ISSN 2219-2859, DOI: 10.11569) 2013-2014年电子版合订本在百世登出版集团有限公司(Baishideng Publishing Group Inc)网站已正式发布, 可以免费下载使用. 请作者和读者访问*WCJD*电子版合订本, 见: <http://www.wjgnet.com/bpg/e-boundjournals.htm>. (郭鹏)