

阿帕替尼在巨块型宫颈癌新辅助化疗中的临床研究

崔大伟, 季丽梅, 胡旻*, 张琳, 邵明君, 胡美旭(金华市中心医院, 浙江 金华 321000)

摘要: 目的 探索阿帕替尼在巨块型(肿瘤直径 >4 cm)宫颈癌新辅助化疗中的应用效果。方法 收集金华市中心医院 2016 年 6 月—2018 年 1 月确诊为宫颈癌且肿瘤直径 >4 cm 的患者 31 例, 随机分为治疗组(16 例, 予以顺铂+紫杉醇+阿帕替尼)与对照组(15 例, 予以顺铂+紫杉醇)化疗 2 个周期, 统计 2 组患者化疗过程中并发症、肿瘤变化、手术用时、出血量、术后并发症等情况, 比较阿帕替尼在新辅助化疗中的作用效果。结果 比较化疗前治疗组肿瘤直径(4.74 ± 0.51)cm, 对照组肿瘤直径(4.90 ± 0.56)cm, 差异无统计学意义; 化疗后治疗组肿瘤直径(2.54 ± 0.90)cm, 对照组肿瘤直径(3.28 ± 0.38)cm, 2 组差异有统计学意义 $P<0.05$; 治疗组手术时间(244.19 ± 22.37)min, 出血量(288.06 ± 34.05)mL, 对照组手术时间(282.27 ± 10.87)min, 出血量(342.33 ± 51.58)mL, 2 组手术时间及出血量均有统计学意义($P<0.05$)。结论 巨块型宫颈癌患者的新辅助化疗中联合阿帕替尼能更好缩小肿瘤, 有利于手术顺利进行。

关键词: 阿帕替尼; 新辅助化疗; 巨块型宫颈癌

中图分类号: R969.4

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2019)12-1553-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2019.12.020

引用本文: 崔大伟, 季丽梅, 胡旻, 等. 阿帕替尼在巨块型宫颈癌新辅助化疗中的临床研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(12): 1553-1555.

Clinical Investment of Apatinib in Neoadjuvant Chemotherapy of Massive Cervical Cancer

CUI Dawei, JI Limei, HU Min*, ZHANG Lin, SHAO Mingjun, HU Meixu(Jinhua Municipal Central Hospital, Jinhua 321000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the clinical effect of apatinib in the neoadjuvant chemotherapy of massive cervical cancer(tumor diameter > 4 cm). **METHODS** Thirty-one cases patients of cervical cancer who were diagnosed in Jinhua Municipal Central Hospital with the diameter of the tumor > 4 cm were collected between June 2016 to January 2018. They were randomly divided into the treatment group(16 cases, cisplatin+paclitaxel+apatinib) and the control group(15 cases, cisplatin+paclitaxel) for two cycles of chemotherapy. Chemotherapy-related complications, the changes of the tumor, operation time, operative blood loss and the postoperative complications were described to demonstrate the role of apatinib played in neoadjuvant chemotherapy. **RESULTS** There was no significant difference in the diameter of tumors between the treatment group[(4.74 ± 0.51)cm] and the control group[(4.90 ± 0.56)cm] before chemotherapy. After chemotherapy, the diameter of tumors in the treatment group was (2.54 ± 0.90)cm and that in the control group was (3.28 ± 0.38)cm, the difference between the two groups had statistically significant($P<0.05$). The operation time of the treatment group were (244.19 ± 22.37)min and bleeding volume of the treatment group were (288.06 ± 34.05)mL, while the operation time of the control group were (282.27 ± 10.87)min and bleeding volume of the control group were (342.33 ± 51.58)mL, there had significant differences in operation time and bleeding volume between the two groups($P<0.05$). **CONCLUSION** Neoadjuvant chemotherapy combined with apatinib in patients with massive cervical cancer can reduce the size of the tumors with a better effect and it is conducive to the smooth operation.

KEYWORDS: apatinib; neoadjuvant chemotherapy; massive cervical cancer

宫颈癌治疗方法以手术及放疗为主, 虽然宫颈微创手术近年取得很大发展, 但巨块型宫颈癌(肿瘤直径 >4 cm)手术完整切除困难, 损伤周围脏器风险较大, 新辅助化疗即在手术及放疗前给予一定剂量的化疗以期缩小肿块, 便于手术, 改善亚临床转移。既往宫颈癌化疗方案多是以铂类为基础的联合方案^[1-2], 阿帕替尼是近年上市的抑制血管生成的抗肿瘤新药。研究^[3]认为肿瘤大小与肿

瘤血管生成相关, 因此抗血管生成对巨块型宫颈癌的治疗存在意义。本研究即探索抗血管生成药阿帕替尼在巨块型宫颈癌新辅助化疗中的应用。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2016 年 6 月—2018 年 1 月金华市中心医院收治的 I B2、II A2 及 II B 期巨块型宫颈癌患者。本研究经笔者所在医院伦理委员会审核通过(2017

作者简介: 崔大伟, 男, 硕士, 住院医师 Tel: 17858973732
医师 Tel: 13819978869 E-mail: jlm1104@163.com

E-mail: cuidawei2016@163.com

*通信作者: 胡旻, 男, 硕士, 主任

伦审第 102 号)。

纳入标准：病理确诊为宫颈癌且肿瘤直径 $>4\text{ cm}$ 的患者。

排除标准：有远处转移；不耐受手术；合并严重基础疾病。

共收集患者 31 例(鳞癌 24 例，腺癌 6 例，腺鳞癌 1 例)。按 FIGO 分期^[4]：I B2 期 21 例，II 期 10 例。宫颈肿瘤直径均 $>4\text{ cm}$ (4~8 cm)。年龄 38~65 岁，中位年龄 50 岁。患者肝肾功能无异常，未见转移，血常规：白细胞 $>4\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ ，血小板 $>100\times 10^9\cdot\text{L}^{-1}$ ，无明显手术禁忌证。经活检病理确诊宫颈癌，患者分成治疗组(16 例)与对照组(15 例)，2 组患者年龄、体质量、血糖、血压等构成比相似具可比性。

1.2 治疗方法

1.2.1 化疗方法及评价 治疗组予顺铂(江苏豪森药业股份有限公司，国药准字：H20040813；规格：6 mL：30 mg)($80\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 第 1 天静脉滴注)+紫杉醇(中美上海施贵宝制药有限公司，国药准字：H20090547；规格：5 mL：30 mg)($150\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 第 2 天静脉滴注)+阿帕替尼(江苏恒瑞医药股份有限公司，国药准字：H20140103；规格：每片 0.25 g)(500 mg po qd，连续 4 周)每 4 周为 1 个周期，治疗 2 个周期；对照组予顺铂($80\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 第 1 天静脉滴注)+紫杉醇($150\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 第 2 天静脉滴注)同样每 4 周为 1 个周期，治疗 2 个周期，2 组化疗前均口服地塞米松，化疗过程中及化疗后均水化，保护肝肾功能。CT 测量化疗前后肿瘤直径，比较化疗对肿瘤大小的影响。

1.2.2 手术方法 化疗结束后，排除手术禁忌行腹腔镜下宫颈癌根治术，手术均由笔者所在医院具有正高及以上职称的医师主刀，手术开始为气腹开始，缝合手术切口为手术结束时间，称重法及容量法计算术中出血。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 19.0 统计软件，实验结果计量数据采用 $\bar{x}\pm s$ 表示， t 检验统计分析，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 化疗前后肿块变化及不良反应情况

化疗前对照组肿瘤直径为(4.90 ± 0.56)cm，治疗组(4.74 ± 0.51)cm，2 组间比较无统计学意义；化疗后对照组直径(3.28 ± 0.38)cm，治疗组(2.54 ± 0.90)cm，2

组间差异有统计学意义($P<0.05$)，说明阿帕替尼联合顺铂、紫杉醇能更好缩小肿瘤直径。结果见表 1。

对照组 15 例患者均出现轻微恶心、呕吐、乏力、纳差、脱发等不良反应，其中 II 度骨髓抑制 3 例，粒细胞集落刺激因子治疗后血像恢复正常，不影响化疗进程。治疗组同对照组一样，16 例患者中均出现轻微化疗不良反应，其中 II 度骨髓抑制 1 例，III 度骨髓抑制 1 例，粒细胞集落刺激因子治疗后血像亦恢复正常，不影响化疗进程，1 例血压明显升高，给予硝苯地平降压后平稳，继续化疗；另 1 例蛋白尿患者，调整阿帕替尼用量($250\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$)后蛋白尿消失继续化疗。2 组患者均无因不良反应退出治疗者。

2.2 手术时间、出血量情况

治疗组手术时间(244.19 ± 22.37)min，出血量(288.06 ± 34.05)mL，对照组手术时间(282.27 ± 10.87)min，出血量(342.33 ± 51.58)mL，比较 2 组间手术时间及出血量差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)，说明阿帕替尼联合顺铂、紫杉醇更利于手术顺利进行，减少出血。结果见表 1。

表 1 治疗组与对照组数据对比

Tab. 1 Comparison of the data between the treatment group and the control group

组别	化疗前肿瘤直径/cm	化疗后肿瘤直径/cm	手术时间/min	出血量/mL
治疗组	4.74 ± 0.51	$2.54\pm 0.90^{1)}$	$244.19\pm 22.37^{1)}$	$288.06\pm 34.05^{1)}$
对照组	4.90 ± 0.56	3.28 ± 0.38	282.27 ± 10.87	342.33 ± 51.58

注：与对照组比较，¹⁾ $P<0.05$ 。

Note: Compared with control group, ¹⁾ $P<0.05$.

2.3 并发症情况

术中并发症：对照组有输尿管损伤 1 例，术中留置输尿管支架管，术后复查无异常，2 月后拔出支架管；治疗组无手术并发症。

术后并发症：治疗组 2 例拆线后切口裂开，换药再次缝合，7 d 后拆线愈合良好，2 组患者均无切口感染。随访至术后 2 月，对照组 1 例拔除尿管后尿潴留，再次留置，2 组患者均无死亡及肿瘤进展。

3 讨论

宫颈癌为女性常见恶性肿瘤，既往以手术及放疗为主，巨块型宫颈癌虽为早期，但手术难度较大、预后不好，术后放化疗不能很好地提高患者生存率，因此术前杀灭亚临床肿瘤和术中完全切除至关重要^[5]。术前行新辅助化疗已被证实能够

有效促进病灶体积缩小和清除全身潜在病灶,可改善宫旁浸润,利于手术进行,同时减少肿瘤细胞播散降低肿瘤细胞活力,杀灭亚临床肿瘤,与单纯手术相比降低手术难度,减少手术用时及并发症^[6-7]。

肿瘤的生长离不开丰富的血供,同时肿瘤的增大促进新生血管生成,因此在巨块型肿瘤患者中抗血管生成的意义重大^[3]。甲磺酸阿帕替尼是一种小分子血管内皮细胞生长因子受体-2 酪氨酸激酶的抑制剂,通过抑制肿瘤血管生成,发挥抗肿瘤作用,临床应用于多种实体肿瘤化疗中并取得良好效果^[8]。本研究中发现铂类为基础的联合化疗加用阿帕替尼能更好地缩小巨块型宫颈癌肿瘤直径,利于手术。有研究^[8]发现,阿帕替尼能协同紫杉醇增加抗肿瘤效果,同时亦有研究发现在宫颈癌中顺铂亦能协同阿帕替尼抗血管生成^[9],因此在本研究中阿帕替尼可能同时协同紫杉醇与顺铂抗肿瘤,其机制有待进一步研究。既往报道阿帕替尼有高血压、蛋白尿、皮肤剥脱等不良反应^[10],本研究的患者中出现高血压 1 例,蛋白尿 1 例,经处理后好转,未见其他不良反应,且联合阿帕替尼未明显增加不良反应,可能与应用阿帕替尼时间短、标本量少有关。国际妇产科联盟指南曾建议可考虑新辅助化疗+根治性子宫切除+淋巴结清扫^[11],同时有报道指出对宫颈癌的近期有效率高达 80%,亦有学者认为减少宫旁浸润及淋巴结转移可能会影响病理的正常判断而影响术后进一步治疗,同时临床亦缺乏较为全面的研究评价新辅助化疗对宫颈癌远期预后的影响,因此目前没有指南把新辅助化疗作为宫颈癌的推荐方案提出^[11]。笔者认为目前新辅助化疗对宫颈癌的近期疗效已经被多次证实,随着对新辅助化疗药物的不断探索及

临床经验的积累,未来新辅助化疗可能为巨块型宫颈癌患者治疗带来更多获益空间。

REFERENCES

- [1] FERRANDINA G, PALLUZZI E, GALLOTTA V, et al. Neo-adjuvant platinum-based chemotherapy followed by chemoradiation and radical surgery in locally advanced cervical cancer (Lacc) patients: A phase II study [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2018, 44(7): 1062-1068.
- [2] YAN D D, ZHOU J S, XU X X, et al. Efficacy and toxicity of three different concurrent chemoradiotherapy in local advanced cervical cancer [J]. *Chin J Mod Appl Pharm (中国现代应用药学)*, 2017, 34(9): 1317-1321.
- [3] CARMELIET P, JAIN R K. Angiogenesis in cancer and other diseases [J]. *Nature*, 2000, 407(6801): 249-257.
- [4] PECORELLI S, ZIGLIANI L, ODICINO F. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2009, 105(2): 107-108.
- [5] ZENG W, XU W S, XU H, et al. The clinical value of para-aortic lymphadenectomy in patients with cervical cancer in stage I B2 and II A2 [J]. *J Prac Obstet Gynecol(实用妇产科杂志)*, 2013, 29(3): 206-210.
- [6] MANCI N, MARCHETTI C, DI T C, et al. A prospective phase II study of topotecan [Hycamtin(R)] and cisplatin as neoadjuvant chemotherapy in locally advanced cervical cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 122(2): 285-290.
- [7] CHEN S J, KUO C C, PAN H Y, et al. Mechanistic basis of a combination D-penicillamine and platinum drugs synergistically inhibits tumor growth in oxaliplatin resistant human cervical cancer cells in vitro and in vivo [J]. *Biochem Pharmacol*, 2015, 95(1): 28-37.
- [8] LIU Q L, LI J, LI J, et al. Effect of apatinib on inhibiting proliferation and increasing chemosensitivity of cervical cancer cells [J]. *Prog Obstet Gynecol(现代妇产科进展)*, 2017, 26(11): 806-809.
- [9] 刘伟. 阿帕替尼联合放化疗对宫颈癌抗肿瘤作用实验研究 [D]. 泸州: 西南医科大学, 2018.
- [10] SCOTT L J. Correction to apatinib: a review in advanced gastric cancer and other advanced cancers [J]. *Drugs*, 2018, 78(7): 759.
- [11] 狄文, 殷霞. 新辅助化疗在妇科恶性肿瘤中的应用现状和思考 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2016, 32(9): 825-827.

收稿日期: 2018-07-11

(本文责编: 李艳芳)