

# 阿帕替尼联合放化疗治疗复发伴转移宫颈癌的 近期疗效及预后影响因素

付玉, 齐亮, 严丽梅

中国医科大学附属盛京医院妇产科, 辽宁 沈阳 110004

**摘要:** **目的** 分析阿帕替尼联合放化疗治疗复发伴转移宫颈癌患者的近期疗效及预后影响因素。**方法** 选取 2011 年 10 月至 2016 年 10 月收治的 98 例宫颈癌术后出现复发转移的女性患者作为研究对象, 进行回顾性研究。根据所实施的治疗方案分为联合组及对照组各 49 例, 对照组采用常规化疗和放疗治疗, 联合组在对照组基础上采用阿帕替尼联合治疗。比较两组患者近期疗效、毒副反应, 同时采用单因素分析和多因素 Cox 回归分析复发伴转移宫颈癌患者预后的相关因素。**结果** 疗程结束后 1 个月评价, 联合组患者治疗后临床总有效率(93.88%)明显高于对照组(77.55%,  $P < 0.05$ ); 两组患者在治疗过程中均出现肝功能损伤、消化道反应、放射性膀胱炎、放射性直肠炎以及骨髓抑制, 但两组毒副反应发生率比较差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ ); 所有宫颈癌术后复发伴转移患者的随访时间为 2~36 个月, 3 年总生存率为 53.06% (52/98), 其中对照组患者 3 年生存率为 44.90% (22/49), 联合组患者 3 年生存率为 61.22% (30/49)。经单因素分析得出, 肿瘤直径、淋巴转移数、脉管内肿瘤以及临床分期与复发伴转移宫颈癌患者预后相关( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); 经多因素逐步 Cox 比例风险回归分析得出, 联合治疗方式是复发伴转移宫颈癌患者预后良好的促进因素( $P < 0.01$ ); 临床 IV 期、淋巴转移  $> 3$  个及出现脉管内肿瘤均为复发伴转移宫颈癌患者预后的独立危险因素( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ )。**结论** 阿帕替尼联合放化疗治疗复发伴转移宫颈癌患者的近期疗效有明显提高。复发伴转移宫颈癌患者预后与淋巴转移数、脉管内肿瘤以及临床分期存在密切关系, 因此治疗过程中需注意以上影响预后的因素。

**关键词:** 阿帕替尼; 放疗; 化疗; 复发伴转移; 宫颈癌; 近期疗效; 预后

中图分类号: R 737.33 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2020)10-1396-04

## Short-term efficacy and prognostic factors of apatinib combined with chemo-radiotherapy in the treatment of recurrent cervical cancer with metastasis

FU Yu, QI Liang, YAN Li-mei

Department of Obstetrics and Gynecology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China

**Abstract: Objective** To investigate the short-term efficacy and prognostic factors of apatinib combined with chemo-radiotherapy in the treatment of recurrent cervical cancer with metastasis. **Methods** A total of 98 patients with postoperative recurrence and metastasis of cervical cancer who received treatment from October 2011 to October 2016 were selected as study objects. The clinical data of patients were analyzed retrospectively. According to the treatment plan, they were divided into combination group and control group ( $n = 49$ , each). The control group patients received conventional chemotherapy and radiotherapy, and the combined group patients received apatinib in combination on the basis of the control group. The short-term efficacy and side effects were compared between the two groups. Univariate analysis and multivariate Cox regression analysis were used to analyze the prognostic factors of recurrent cervical cancer patients with metastasis. **Results** One month after the end of treatment, the evaluation was conducted. The clinical total effective rate of the combined group was significantly higher than that of the control group (93.88% vs 77.55%,  $P < 0.05$ ). Liver function injury, gastrointestinal reaction, radiation cystitis, radiation proctitis and bone marrow suppression occurred in both groups, but there was no significant difference between the two groups (all  $P > 0.05$ ). The follow-up time of all patients was 2-36 months. The 3-year survival rate of all patients was 53.06% (52/98). The 3-year survival rate of the control group was 44.90% (22/49) and that of the combination group was 61.22% (30/49). Univariate analysis showed that tumor diameter, number of lymph node metastasis, intravascular tumor and clinical stage were related to the prognosis of patients

with recurrent and metastatic cervical cancer ( $P < 0.05, P < 0.01$ ). Multivariate stepwise Cox proportional hazard regression analysis showed that combination therapy was a good prognostic factor for patients with recurrent and metastatic cervical cancer ( $P < 0.05$ ). Clinical stage IV, number of lymphatic metastasis  $> 3$  and presence of intravascular tumor were independent risk factors for the prognosis of patients with recurrent and metastatic cervical cancer ( $P < 0.05, P < 0.01$ ).

**Conclusions** In the treatment of recurrent cervical cancer with metastasis, apatinib combined with chemo-radiotherapy could improve the short-term efficacy of patients. The prognosis of patients with recurrent and metastatic cervical cancer may be closely related to the number of lymphatic metastasis, intravascular tumor and clinical stage, so the above factors should be paid attention to in the treatment.

**Key words:** Apatinib; Radiotherapy; Chemotherapy; Recurrent with metastasis; Cervical cancer; Short-term efficacy; Prognosis

宫颈癌是我国妇科肿瘤发病率、死亡率较高的恶性肿瘤之一,目前临床常用的治疗方式包括外科手术、放疗、化疗,虽能够提高患者生存率,但术后仍有 1/3 患者出现复发以及转移,这对患者的生命安全有着严重威胁<sup>[1-2]</sup>。因此,早期明确其影响因素并进行治疗,对于延长患者生存时间有着重要意义。而目前临床术后复发转移患者主要采用放、化疗治疗,其临床疗效较差,生存率较低。阿帕替尼是一种抗血管内皮生长因子受体(VEGFR)-2 的小分子靶向药物,并在多种恶性肿瘤中有效<sup>[3-4]</sup>。本研究主要分析阿帕替尼联合放化疗治疗复发伴转移宫颈癌患者的近期疗效及预后影响因素。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 10 月至 2016 年 10 月中国医科大学附属盛京医院收治的 98 例宫颈癌术后出现复发转移的女性患者作为研究对象,进行回顾性研究。根据资料中治疗方案分为联合组及对照组各 49 例。联合组,年龄 35 ~ 76 ( $55.52 \pm 5.41$ ) 岁;对照组,年龄 36 ~ 77 ( $56.25 \pm 5.24$ ) 岁,两组年龄相近( $P > 0.05$ )。纳入标准:(1)符合宫颈癌诊断标准,且经病理检查已确诊<sup>[5]</sup>;(2)获得患者及家属的知情同意,并签署知情同意书;(3)术前未进行化疗或放疗治疗,术后出现新的肿瘤,并经确诊为宫颈癌。排除标准:(1)原有免疫功能低下、血液疾病及意识障碍者;(2)严重肝肾心功能不全者;(3)不接受放疗治疗者;(4)临床资料不完整者。本研究已获得院医学伦理委员会批准。

1.2 治疗方法 两组患者均给予顺铂联合紫杉醇方案化疗,d2 给予顺铂(生产厂家:齐鲁制药;国药准字 H37021358;规格 10 mg/支)30 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注,d1 给予紫杉醇(生产厂家:石药集团欧意药业;国药准字 H20183044;规格 100 mg)40 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注,每周 1 次,共治疗 5 次。对照组采用单纯放化疗治疗。放疗方法<sup>[6]</sup>:在放疗前进行 CT 模拟定位,并扫描股

骨中段到胸 10 椎体上缘等区域。根据美国放射肿瘤协作组根治性宫颈癌靶区勾画共识确定本研究放疗的照射区域,通过 Eclipse 8.0 系统勾画临床靶区。其中宫颈原发肿瘤区、阳性区域淋巴结区对应 CTV-t 和 CTV-n;CTV-t 区包括病变下方 3 cm 阴道区域、宫旁、宫体和宫颈,CTV-n 淋巴结引流区包括骶前、髂总、髂内、髂外和闭孔。盆腔前后野位置常规照射剂量 55 Gy,但盆腔中央部位为 25 Gy。当宫旁浸润出现团块状时,野外照射点剂量为 10 ~ 15 Gy 的加缩照射;而阴道浸润出现团块状时,将剂量上调至 32 ~ 48 Gy。每隔 2 周进行 1 次,共治疗 5 次。联合组在放化疗基础上给予阿帕替尼治疗。口服甲磺酸阿帕替尼(生产厂家:江苏恒瑞医药;国药准字 H20140103;规格 250 mg/片;批号 2014121109)2 片,1 次/d,治疗时间为化疗当日至结束,共治疗 5 次。

1.3 观察标准与随访 观察记录所有患者年龄、病理类型、宫颈浸润深度、肿瘤大小、淋巴转移数、脉管内肿瘤及临床分期,以上门等方式进行随访,截止时间为 2019 年 10 月,采用直接计算法计算两组患者 3 年生存率。

1.4 疗效判定标准<sup>[7]</sup> 疗程结束后 1 个月采用实体肿瘤疗效评价标准(RECIST)1.1 版评价患者近期疗效,包括完全缓解(肿瘤基本消失,治疗 1 个月内未出现肿瘤特征)、部分缓解(未出现新病灶,肿瘤体积缩小 50% 以上,且时间超过 1 个月)、稳定(肿瘤体积缩小  $< 50%$  或增大  $< 25%$ )、进展(出现新的病灶,且肿瘤体积增大  $> 25%$ )。总有效率 = [(完全缓解 + 部分缓解 + 稳定) / 总例数]  $\times 100\%$ 。

1.5 统计学方法 所有数据采用 SPSS 23.0 处理分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用成组  $t$  检验;计数资料以率(%)表示,采用  $\chi^2$  检验;采用直接计算法计算 3 年生存率,并用  $\chi^2$  检验进行两组间比较;通过非条件单因素和多因素 Cox 比例风险回归模型分析复发伴转移宫颈癌患者预后的相关因素。检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

2.1 两组患者近期疗效的比较 疗程结束后 1 个月评价,联合组患者临床总有效率(93.88%)明显高于对照组(77.55%)( $P < 0.05$ )。见表 1。

2.2 两组患者毒副反应发生情况的比较 两组患者在治疗过程中均出现肝功能损伤、消化道反应、放射性膀胱炎、放射性直肠炎、骨髓抑制,但两组毒副反应发生率比较差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 2。

2.3 生存率 所有宫颈癌术后复发伴转移患者的随访时间为 2 ~ 36 个月,3 年生存率为 53.06% (52/98),其中对照组 3 年生存率为 44.90% (22/49),联合组为 61.24% (30/49),联合组 3 年生存率较对照组有所提高,但差异无统计学意义( $\chi^2 = 2.622, P = 0.105$ )。

2.4 影响复发伴转移宫颈癌患者预后的单因素分析 单因素分析示,年龄、病理类型、宫颈浸润深度与复发伴转移宫颈癌患者 3 年生存率无明显相关( $P$  均  $> 0.05$ );肿瘤直径、淋巴转移数、脉管内肿瘤及临床分期与其 3 年生存率相关( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表 3。

2.5 复发伴转移宫颈癌患者预后多因素逐步 Cox 比例风险回归分析 多因素逐步 Cox 比例风险回归分析示,联合组治疗方式为复发伴转移宫颈癌患者预后良好的促进因素( $P < 0.01$ );临床 IV 期、淋巴转移  $> 3$  个及出现脉管内肿瘤均为复发伴转移宫颈癌患者预后的独立危险因素( $P$  均  $< 0.01$ )。见表 4。

## 3 讨论

宫颈癌已成为我国仅次于乳腺癌的第二大威胁女性生命健康的恶性肿瘤。有研究显示,每年宫颈癌

表 1 联合组与对照组患者近期疗效的比较 例(%)

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效率
联合组	49	28(57.14)	14(28.57)	4(8.16)	3(6.12)	46(93.88)
对照组	49	20(40.82)	15(30.61)	3(6.12)	11(22.45)	38(77.55)
$\chi^2$ 值						5.333
$P$ 值						0.021

表 2 两组患者毒副反应发生情况的比较 例(%)

毒副反应	联合组 ( $n = 49$ )	对照组 ( $n = 49$ )	$\chi^2$ 值	$P$ 值
肝功能损伤	8(16.33)	10(20.41)	0.272	0.602
骨髓抑制	23(46.69)	24(48.98)	0.069	0.754
消化道反应	27(55.10)	28(57.14)	0.041	0.839
放射性膀胱炎	15(30.61)	17(34.69)	0.186	0.667
放射性直肠炎	22(44.90)	23(46.94)	0.041	0.839

表 3 影响复发伴转移宫颈癌患者预后的单因素分析

临床资料	例数( $n = 98$ )	3 年生存率(%)	$\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄				
≤45 岁	51	27(52.94)	0.001	0.980
>45 岁	47	25(53.19)		
病理类型				
鳞癌	52	27(51.92)	0.210	0.900
腺癌	32	18(56.25)		
鳞腺癌	14	7(50.00)		
肿瘤直径(cm)				
≤4 cm	53	36(67.92)	10.238	0.001
>4 cm	45	16(35.56)		
淋巴转移数				
≤3 个	58	38(65.52)	8.852	0.003
>3 个	40	14(35.00)		
脉管内肿瘤				
有	45	15(33.33)	13.003	<0.001
无	53	37(69.81)		
宫颈浸润深度				
≤1/2	56	28(50.00)	0.492	0.483
>1/2	42	24(57.14)		
临床分期				
III	54	34(62.96)	4.735	0.030
IV	44	18(40.91)		

表 4 复发伴转移宫颈癌患者的预后多因素逐步

Cox 比例风险回归分析

自变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	$P$ 值	HR(95% CI)
治疗方法 <sup>①</sup>	-0.385	0.044	6.417	0.008	0.68(0.62 ~ 0.74)
临床分期 <sup>②</sup>	0.992	0.101	8.624	0.004	2.70(2.21 ~ 3.29)
淋巴转移数 <sup>③</sup>	1.102	0.142	14.362	<0.001	3.01(2.28 ~ 3.98)
脉管内肿瘤 <sup>④</sup>	1.285	0.186	12.258	<0.001	3.61(2.51 ~ 5.20)

注:①联合组 vs 对照组;②IV vs III;③ $>3$  vs  $\leq 3$ ;④有 vs 无。

死亡率约有 3 万,新发病例可高达 13 万<sup>[8-9]</sup>。现临床常采用手术、放疗与化疗等治疗方式,但宫颈癌根治术患者术后复发或转移发生率仍较高,严重影响患者生存率。因此,为了能够提高患者的生存率,需早期明确其影响因素并进行有效治疗。但目前临床对宫颈癌根治术后复发伴转移患者尚未有具体、有效的治疗方案。

放疗技术目前作为复发性宫颈癌较为重要的治疗方式<sup>[10]</sup>。随着技术不断创新,该技术已经成为目前临床治疗恶性肿瘤的重要手段<sup>[11]</sup>。但相关报道显示,单纯放疗治疗不能有效提高临床疗效,且 5 年生存率较低<sup>[12-13]</sup>。阿帕替尼是新研发的一种新型口服小分子抗血管生成制剂<sup>[14]</sup>,主要是通过抑制 VEGFR 发挥抗血管生成作用,同时有效抑制 VEGFR-2 酪氨酸激酶活性,导致酪氨酸激酶激活失败,进而使血管内皮生长因子减少,从而导致肿瘤血管生成受到抑制,以达到抑制肿瘤生长的效果<sup>[15-16]</sup>。在临床多数案例分析中显示,阿帕替尼对于多种晚期肿瘤疗效显著<sup>[17-18]</sup>。

本研究观察阿帕替尼联合放化疗对中国医科大学附属盛京医院手术的 98 例宫颈癌术后复发伴转移患者的近期疗效以及预后影响, 研究结果显示, 联合组临床总有效率明显高于对照组, 对照组 3 年生存率为 44.90%, 联合组 3 年生存率为 61.24%, 提示阿帕替尼联合放化疗能够有效提高复发伴转移宫颈癌患者的近期临床疗效, 可能有利于延长患者生存时间。与魏成明等<sup>[19]</sup>应用阿帕替尼联合立体定向体部放疗治疗晚期胰腺癌疗效观察的研究结果基本一致。但由于宫颈癌疾病复杂, 其临床影响术后复发与转移因素各有差异。为了能够对患者进行针对性治疗, 临床尽早明确影响宫颈癌术后复发伴转移预后的影响因素非常必要, 而本研究经单因素与多因素分析结果显示, 联合组治疗方式为复发伴转移宫颈癌患者预后良好的促进因素; 临床 IV 期、放淋巴转移 > 3 个及出现脉管内肿瘤均为复发伴转移宫颈癌患者预后的独立危险因素, 提示临床分期、淋巴转移数及脉管内肿瘤与宫颈癌患者术后复发伴转移的预后存在密切关系, 通过阿帕替尼联合放化疗治疗能够提高近期疗效。与彭俊和刘丹等<sup>[20-21]</sup>对 90 例年轻宫颈癌患者临床特征及术后复发和预后相关因素的研究结果基本一致。

综上所述, 阿帕替尼联合放化疗治疗复发伴转移宫颈癌患者的近期疗效有明显提高, 复发伴转移宫颈癌患者预后与淋巴转移数、脉管内肿瘤以及临床分期存在密切关系, 因此治疗过程中需注意以上影响预后的因素。但本研究时间不足, 更多研究结果需进一步证实。

## 参考文献

[1] 张霞, 王赞, 俞青苗, 等. 调强放疗对宫颈癌术后伴中危因素患者生存质量的影响[J]. 中华全科医学, 2017, 15(12): 2045 - 2047, 2144.

[2] 孙凌飞, 温翠侠, 刘凌. 子宫颈癌根治术后同步与序贯放化疗的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(36): 4071 - 4072.

[3] 赵鹏飞, 曹邦伟. 阿帕替尼治疗胃癌及其他肿瘤的研究现状[J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(6): 815 - 823.

[4] 黄海, 毕锋. 阿帕替尼在恶性肿瘤治疗中的临床应用[J]. 国际肿瘤学杂志, 2019, 46(1): 45 - 48.

[5] 尚靳, 孙洪赞, 辛军, 等. PET/CT 与 PET/MR 在诊断宫颈癌原发

灶及评价盆腔淋巴结转移的比较研究[J]. 中国医学影像技术, 2018, 34(1): 94 - 98.

[6] 朱广侠, 戚玉玲. 不同放疗方案对宫颈癌根治术后复发伴转移患者的近远期疗效及预后影响因素分析[J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(6): 41 - 45.

[7] 石文波. 两种联合放化疗方案对无淋巴结转移胸段食管癌患者近期疗效、生存时间及不良反应的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2017, 45(2): 169 - 171.

[8] 高楠, 李大鹏, 盛修贵, 等. 早期宫颈癌术后伴高危复发因素患者不同治疗方式疗效和并发症的观察[J]. 肿瘤学杂志, 2017, 23(4): 312 - 316.

[9] 吴明梅, 魏坤, 李正清. 不同放疗方案辅助治疗中晚期宫颈癌合并盆腔淋巴结转移对比观察[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(5): 705 - 708.

[10] 底学敏, 王泽阳, 任红, 等. <sup>125</sup>I 粒子植入治疗宫颈癌放疗后复发腹膜后淋巴结转移 10 例[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26(2): 137 - 141.

[11] 徐晨阳, 刘桂云, 江蓉, 等. 螺旋断层放射治疗技术在恶性肿瘤中的治疗进展[J]. 肿瘤学杂志, 2018, 24(10): 1002 - 1007.

[12] 陈梦圆, 王艳林. miRNA 与宫颈癌相关性的研究进展[J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(1): 73 - 75.

[13] Tang B, Liang XS, Tang F, et al. Expression of USP22 and Survivin is an indicator of malignant behavior in hepatocellular carcinoma [J]. Int J Oncol, 2015, 47(6): 2208 - 2216.

[14] Wu L, He K, Ding QS, et al. Apatinib has anti-tumor effects and induces autophagy in colon cancer cells [J]. Iran J Basic Med Sci, 2017, 20(9): 990 - 995.

[15] Liu KS, Ren TT, Huang Y, et al. Apatinib promotes autophagy and apoptosis through VEGFR2/STAT3/BCL-2 signaling in osteosarcoma [J]. Cell Death Dis, 2017, 8(8): e3015.

[16] Zheng ZP, Wang HY, Jiang HL, et al. Apatinib for the treatment of pulmonary epithelioid hemangioendothelioma: a case report and literature review [J]. Medicine, 2017, 96(45): e8507.

[17] Sun HT, Xiao M, Liu SF, et al. Use of apatinib combined with pemetrexed for advanced ovarian cancer [J]. Medicine, 2018, 97(27): e11036.

[18] 廖景升, 刘琦, 黎焕君, 等. 甲磺酸阿帕替尼治疗晚期原发性肝癌疗效及安全性观察[J]. 海南医学, 2017, 28(5): 714 - 716.

[19] 魏成明, 晏军, 赵雪峰, 等. 阿帕替尼联合立体定向体部放疗治疗晚期胰腺癌的疗效观察[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(7): 1208 - 1211.

[20] 彭俊, 黄勇. 90 例年轻宫颈癌患者临床特征及术后复发和预后相关因素分析[J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32(1): 42 - 45.

[21] 刘丹, 程雪花. 年轻女性宫颈癌患者临床特征与早期宫颈癌预后因素分析[J]. 热带医学杂志, 2017, 17(1): 32 - 34.

收稿日期: 2020-01-19 修回日期: 2020-03-10 编辑: 王娜娜