

论著

文章编号:1000-5404(2013)21-2352-07

贝伐单抗联合化疗一线治疗转移性实体瘤有效性和安全性的 Meta 分析

张旭东¹,董 昱¹,米 坤²,杨晓军³ (610041 成都,四川省肿瘤医院:国家药物临床试验机构¹,肿瘤基础研究所²,胸外科³)

[摘要] 目的 评价贝伐单抗联合化疗一线治疗转移性实体瘤的有效性和安全性。方法 计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、EMbase、CNKI、万方等数据库,收集贝伐单抗联合化疗一线治疗转移性实体瘤的随机对照试验,由2名研究者独立评价纳入研究的质量,采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析,主要结局指标包括无进展生存期(progression free survival, PFS)、总生存期(overall survival, OS)及毒性反应。结果 共计16项随机对照试验纳入分析,包括6种恶性肿瘤和10917例病例;结果显示,与单纯化疗方案比较,贝伐单抗联合化疗一线治疗可以降低转移性实体瘤患者疾病进展风险($HR = 0.70, 95\% CI: 0.67 \sim 0.73, P < 0.001$)和疾病死亡风险($HR = 0.89, 95\% CI: 0.85 \sim 0.94, P < 0.001$),差异有统计学意义;在3~4级毒性反应方面,2组高血压($RR = 6.58, 95\% CI: 4.97 \sim 8.71, P < 0.001$)、蛋白尿($RR = 10.85, 95\% CI: 6.33 \sim 18.61, P < 0.001$)和出血($RR = 1.76, 95\% CI: 1.34 \sim 2.32, P < 0.001$)的发生率差异具有统计学意义,而静脉血栓栓塞($RR = 1.00, 95\% CI: 0.76 \sim 1.31, P = 0.98$)和动脉血栓栓塞($RR = 1.28, 95\% CI: 0.90 \sim 1.82, P = 0.17$)的发生率差异无统计学意义。结论 贝伐单抗联合化疗一线治疗转移性实体瘤可延长患者无进展生存期和总生存期,但出现高血压、蛋白尿和出血的危险性更高,而不增加血栓栓塞的发生率。

[关键词] 贝伐单抗;实体瘤;肿瘤转移;系统评价

[中图分类号] R181.23; R730.53; R979.19

[文献标志码] A

Combination of bevacizumab with first-line chemotherapy for metastatic solid tumors: a Meta-analysis of efficacy and safety

Zhang Xudong¹, Dong Yu¹, Mi Kun², Yang Xiaojun³ (¹National Institute for Drug Clinical Trials, ²Department of Tumor Basic Research, ³Department of Thoracic Surgery, Sichuan Cancer Hospital, Chengdu, Sichuan Province, 610041, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety of combination of bevacizumab with first-line chemotherapy in the treatment of metastatic solid tumors. **Methods** Randomized controlled trials on combination of bevacizumab with first-line chemotherapy for metastatic solid tumors were searched in the Cochrane Library, PubMed, EMbase, CNKI, Wangfang Data, etc. The quality of trials was evaluated by 2 reviewers independently, and the software RevMan5.2 was used for Meta-analysis. The outcomes included progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and toxicity. **Results** Sixteen randomized trials with 6 different types of malignancies and 10 917 patients were included in this Meta-analysis. Meta-analysis results suggested that compared with chemotherapy alone, bevacizumab combined with chemotherapy decreased the risk of disease progression ($HR = 0.70, 95\% CI: 0.67$ to $0.73, P < 0.001$) and the risk of disease death ($HR = 0.89, 95\% CI: 0.85$ to $0.94, P < 0.001$). The 3/4 grade toxicity analysis showed significant differences were found between the 2 groups in hypertension ($RR = 6.58, 95\% CI: 4.97$ to $8.71, P < 0.001$), proteinuria ($RR = 10.85, 95\% CI: 6.33$ to $18.61, P < 0.001$) and bleeding ($RR = 1.76, 95\% CI: 1.34$ to $2.32, P < 0.001$), but no significant difference was seen in vein thromboembolic events ($RR = 1.00, 95\% CI: 0.76$ to $1.31, P = 0.98$) and artery thromboembolic events ($RR = 1.28, 95\% CI: 0.90$ to $1.82, P = 0.17$). **Conclusion** Bevacizumab plus first-line chemotherapy improves PFS and OS in patients with metastatic solid tumor,

[基金项目] 国家自然科学基金(81201826);四川省科技支撑项目(2011FZ0069)

[通信作者] 董 昱, E-mail: dongyu5610@163.com

[优先出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20131011.1728.006.html>(2013-10-11)

but with increased risks in hypertension, proteinuria and bleeding, though without significant increase in thromboembolic events.

[**Key words**] bevacizumab; solid tumors; neoplasms metastasis; system review

Supported by the National Natural Sciences Foundation of China (81201826) and the Supporting Project of Science and Technology Research of Sichuan Province (2011FZ0069). Corresponding author, Dong Yu, E-mail: dongyu5610@163.com

贝伐单抗 (bevacizumab, BEV) 是一种针对血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的重组人源化单克隆抗体, 可特异性地与 VEGF 结合, 抑制其生物学活性, 阻碍或减弱其与内源性 VEGFR 的结合, 从而抑制内皮细胞增殖, 减少新生血管形成, 达到抑制肿瘤生长的目的^[1]。贝伐单抗是美国第 1 个获得批准上市的抑制肿瘤血管生成的药, 目前已经开展了许多关于贝伐单抗联合化疗一线治疗转移性实体瘤的多中心临床试验, 然而各研究对 BEV 联合化疗是否真正可以使转移性实体瘤患者受益, 安全性如何等问题的结果报道不一, Sandler 等^[2] 比较了卡铂/紫杉醇联合或不联合 BEV 方案一线治疗晚期非小细胞肺癌的疗效, 结果显示联合 BEV 方案能延长中位生存时间 (分别为 12.3 和 10.3 个月), 而 Reck 等^[3] 研究结果与 Sandler 等^[2] 的结果并不一致; 在 BEV 联合化疗一线治疗转移性结直肠癌研究中, Hurwitz 等^[4] 在总生存期方面的研究结果与 Kabbinavar 等^[5]、Saltz 等^[6] 的结果也截然不同。因此, 本研究通过对贝伐单抗联合化疗一线治疗转移性实体瘤的有效性和安全性进行系统评价, 旨在为贝伐单抗联合化疗治疗转移性实体瘤提供更多循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

通过计算机对 Cochrane 图书馆、PubMed、EMbase、CNKI、万方等数据库进行检索, 检索时间截止到 2012 年 12 月。中文检索词为: 贝伐单抗、阿瓦斯汀、安维汀、肿瘤、癌、化疗; 英文检索词为: Bevacizumab、Avastin、Cancer、Carcinoma、Neoplasm、chemotherapy。检索均采用主题检索与非主题检索相结合的方式, RCT 的检索参照 Cochrane 系统评价手册推荐的检索策略。为提高查全率, 对相关文献的参考文献进行追溯查找, 同时应用 Google Scholar、Medical Martix 等搜索引擎在互联网上查找相关文献以及参考文献。

1.2 文献纳入和排除标准

1.2.1 研究类型 随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT), 无论是否采用分配隐藏或盲法, 语言为中文或英文。

1.2.2 研究对象 纳入标准: ①经病理学或细胞学检查确诊的转移性实体瘤患者; ②年龄、性别和种族不限; ③BEV 联合化疗必须是一线治疗方案; ④试验组的化疗方案与对照组完全

一致。排除标准: ①非 RCT 研究; ②研究对象无明确的诊断标准; ③试验组或对照组采用了放疗或其他可能影响治疗结果的治疗方案; ④患者存在严重内科疾病和感染、存在高血压及具有临床意义的心血管疾病、肾功能异常、使用抗凝剂或其他血小板功能抑制药物; ⑤BEV 联合化疗是二线治疗方案。

1.2.3 干预措施 试验组采用 BEV 联合化疗, 对照组采用单纯化疗, 2 组的化疗方案完全相同。

1.2.4 结局指标 结局指标为无进展生存期 (progression free survival, PFS)、总生存期 (overall survival, OS) 和毒性反应, 毒性反应标准采用美国国立癌症研究所常见毒性判定标准 (NCI-CTC)。

1.3 文献筛选及资料提取

由 2 位研究者独立根据预先制定的纳入标准筛选文献, 阅读摘要, 对可能符合纳入标准的文献阅读全文, 以确定是否符合纳入标准, 交叉核对结果, 如意见不统一, 通过讨论或由专家协助解决。对检出的文献提取信息包括: 第一作者、发表日期、临床研究分期、干预措施、病例数、中位年龄、性别构成、美国东部肿瘤协作组 (eastern cooperative oncology group, ECOG) 评分、中位生存时间、中位无进展生存时间, 毒性反应事件等。对于论文中没有给出 HR 及可信区间而只有 K-M 曲线的情况, 采用 Parmar^[7] 估计方法计算对应指标的估计值。

1.4 文献质量评价

由 2 名研究者独立采用改良 Jadad 量表对纳入研究的质量进行评价, 评价内容包括随机方法、分配隐藏、盲法、退出与失访情况。评分 1~3 分视为低质量, 4~7 分则视为高质量。

1.5 统计学处理

使用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.2 软件进行 Meta 分析, 采用相对危险度 (relative risk, RR) 和风险比 (hazard ratio, HR) 为效应量, 各效应量均以 95% 可信区间 (confidence intervals, CI) 表示。各纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验; 当各研究间有统计学同质性时 ($P > 0.1$, $I^2 < 50%$), 采用固定效应模型进行 Meta 分析; 如各研究间存在统计学异质性 ($P < 0.1$, $I^2 > 50%$), 采用随机效应模型进行分析; 如亚组间异质性过大或临床认为不宜合并, 则采用描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索到相关文献 2 819 篇, 其中英文 2 448 篇, 中文 371 篇。去除重复文献后经阅读文题和摘要初步获得 47 篇文献; 进一步阅读全文进行 2 次筛选, 剔除文献 29 篇, 其中 15 篇为非 RCT, 4 篇关键数据无法获得, 8 篇为病例对照研究, 2 篇干

预措施不符合要求。最终纳入 18 篇文献^[2-6,8-20],均为英文,共涉及 6 种恶性肿瘤和 16 个临床试验,其中非小细胞肺癌 4 篇^[2-3,9-10],结肠直肠癌 4 篇^[4-6,8],乳腺癌 3 篇^[11-13],胃癌 1 篇^[14],胰腺癌 2 篇^[15-16],肾细胞癌 4 篇^[17-20]。

2.2 纳入研究的基本情况和质量评价

纳入分析的 16 项 RCT 中包括 3 项 II 期和 13 项 III 期临床研究,共有 10 917 例患者,其中试验组 6 079 例,对照组 4 838 例,纳入研究的基本情况见表 1。纳入研究的方法学质量评价结果显示,有 4 个研究评分为 3 分,属于低质量,其余评分均在 3 分以上,属于高质量研究。

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 无进展生存期 (progression free survival, PFS) 除

Kindler 等^[15]的研究未报道 PFS 外,对其余 15 个临床研究的 PFS 的 Meta 分析结果显示,各研究间异质性检验差异具有统计学意义 ($P = 0.007, I^2 = 50\%$),各研究间具有明显的异质性。与单纯化疗方案比较,贝伐单抗联合化疗一线治疗方案可以降低转移性实体瘤患者疾病进展风险,两组差异具有统计学意义 ($HR = 0.70, 95\% CI: 0.67 \sim 0.73, P < 0.001$)。见图 1。

2.3.2 总生存期 (overall survival, OS) 对 16 个临床研究的 OS 的 Meta 分析结果显示,各研究间异质性检验差异无统计学意义 ($P = 0.38, I^2 = 6\%$),可以认为各研究间不具有异质性。与单纯化疗方案比较,贝伐单抗联合化疗一线治疗方案可以降低转移性实体瘤患者疾病死亡风险,2 组差异具有统计学意义 ($HR = 0.89, 95\% CI: 0.85 \sim 0.94, P < 0.001$)。见图 2。

表 1 纳入研究的基本情况

纳入研究	干预措施	样本量	中位年龄 (岁)	性别(男/女)	Jadad 评分	ECOG 评分(%)		
						0	1	2
Johnson 2004 ^[9]	T: CP + BEV (7.5 mg/kg)	32	NR	20/12	4	50	47	3
	T: CP + BEV (15 mg/kg)	35	NR	16/19		54	34	12
	C: CP	32	NR	24/8		47	47	6
Reck 2010 ^[3]	T: CG + BEV (7.5 mg/kg)	345	57	223/122	6	38	62	0
	T: CG + BEV (15 mg/kg)	351	59	219/132		41	59	0
	C: CG	347	59	223/124		41	59	0
Niho 2012 ^[10]	T: CP + BEV (15 mg/kg)	121	60	77/44	3	51	49	0
	C: CP	59	61	38/21		49	51	0
Sandler 2006 ^[2]	T: CP + BEV (15 mg/kg)	417	NR	210/207	4	40	60	0
	C: CP	433	NR	253/180		40	60	0
Miller 2007 ^[11]	T: Pac + BEV (10 mg/kg)	347	56	0/347	3		NR	
	C: Pac	326	55	0/326			NR	
Miles 2010 ^[12]	T: D + BEV (7.5 mg/kg)	248	54	0/248	7	61	39	0
	T: D + BEV (5 mg/kg)	247	55	0/247		61	39	0
	C: D	241	55	0/241		62	38	0
Robert 2011 ^[13]	T: Cape + BEV (15 mg/kg)	409	56	0/409	6		NR	
	C: Cape	206	57	0/206			NR	
	T: Tax/Anthra + BEV (15 mg/kg)	415	55	0/415			NR	
	C: Tax/Anthra	207	55	0/207			NR	
Saltz 2008 ^[6]	T: FOLFOX-4/XELOX + BEV (5 mg/kg)	699	60	418/281	7	58	42	0
	C: FOLFOX-4/XELOX	701	60	391/310		60	40	0
Tebbutt 2010 ^[8]	T: Cape + BEV (7.5 mg/kg)	157	67	102/55	3	58	34	8
	C: Cape	156	69	98/58		58	38	4
Kabbinavar 2005 ^[5]	T: FU/LV + BEV (5 mg/kg)	104	71.3	58/46	7	29	64	7
	C: FU/LV	105	70.7	53/52		28	67	5
Hurwitz 2004 ^[4]	T: IFL + BEV (5 mg/kg)	402	59.5	237/165	6	58	41	1
	C: IFL	411	59.2	247/164		55	44	1
Ohtsu 2011 ^[14]	T: XP + BEV (7.5 mg/kg)	387	58	257/130	7		NR	
	C: XP	387	59	258/129			NR	
Kindler 2010 ^[15]	T: Gem + BEV (10 mg/kg)	302	63.7	175/127	5	37	51	12
	C: Gem	300	65	153/147		38	52	10
Van Cutsem 2009 ^[16]	T: Gem/E + BEV (5 mg/kg)	306	62	174/132	7		NR	
	C: Gem/E	301	61	188/113			NR	
Rini 2008/2010 ^[17-18]	T: INF + BEV (10 mg/kg)	369	61	269/100	3	62	36	2
	C: INF	363	62	239/124		62	37	1
Escudier 2007/2010 ^[19-20]	T: INF + BEV (10 mg/kg)	327	61	222/105	7		NR	
	C: INF	322	60	234/88			NR	

T: 试验组; C: 对照组; NR: 未报告; CP: 卡铂 + 紫杉醇; CG: 顺铂 + 吉西他滨; D: 多西紫杉醇; Pac: 紫杉醇; Cape: 卡培他滨; Tax/Anthra: 紫杉醇/蒽环霉素; FU: 氟尿嘧啶; LV: 亚叶酸; FOLFOX-4: 氟尿嘧啶 + 亚叶酸 + 奥沙利铂; XELOX: 卡培他滨 + 奥沙利铂; IFL: 伊立替康 + 氟尿嘧啶 + 亚叶酸; XP: 卡培他滨 + 顺铂; Gem: 吉西他滨; E: 厄洛替尼; INF: 干扰素

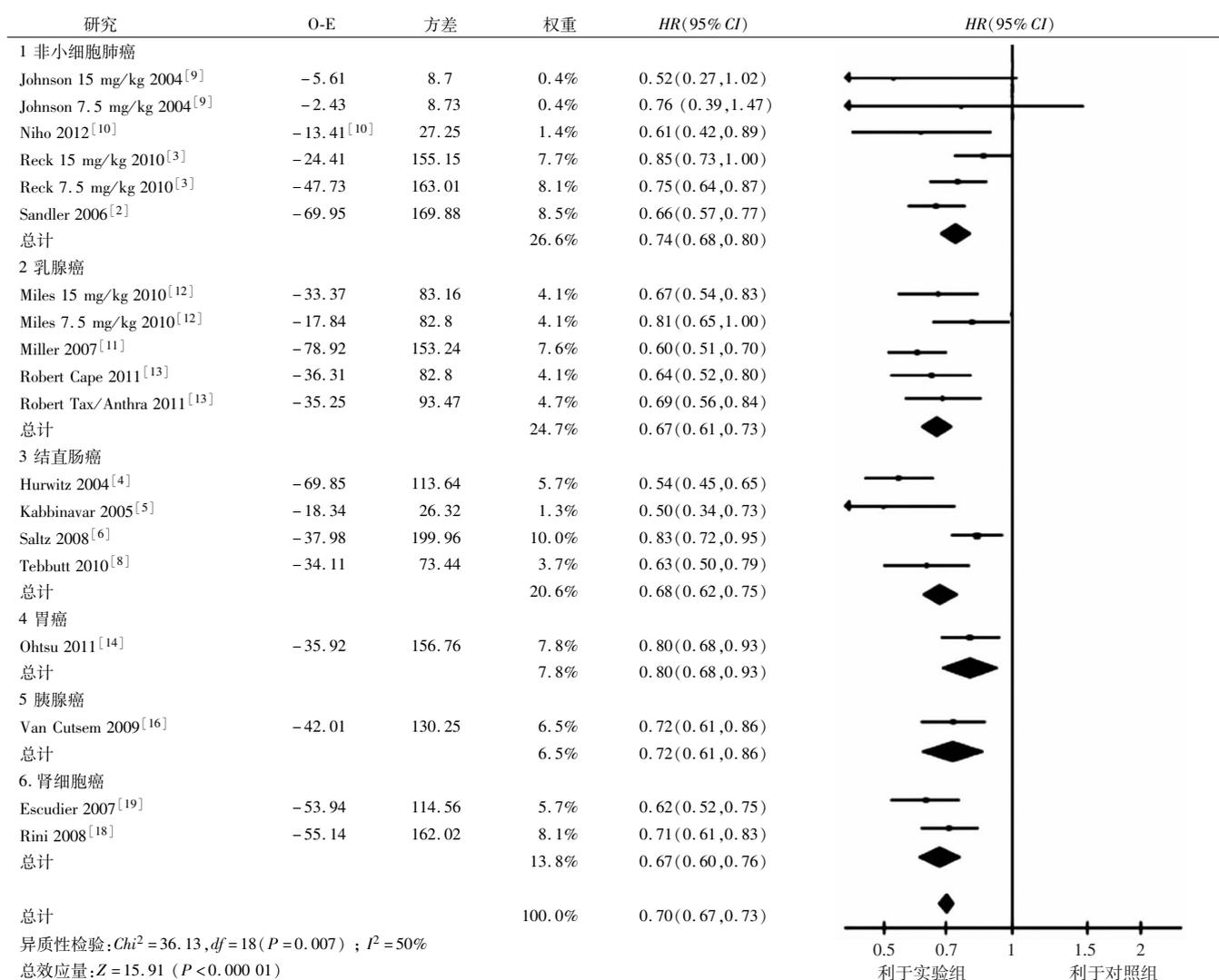


图1 贝伐单抗联合化疗组对比单纯化疗组患者无进展生存期的 Meta 分析

2.3.3 3/4 级毒性反应 本研究分析了贝伐单抗联合化疗一线治疗转移性实体瘤产生的主要的 3/4 级不良反应,与单纯化疗相比,贝伐单抗组增加了患者高血压($RR = 6.58, 95\% CI: 4.97 \sim 8.71, P < 0.001$)、蛋白尿($RR = 10.85, 95\% CI: 6.33 \sim 18.61, P < 0.001$)和出血($RR = 1.76, 95\% CI: 1.34 \sim 2.32, P < 0.001$)的发生率,2 组差异具有统计学意义;而在静脉血栓栓塞($RR = 1.00, 95\% CI: 0.76 \sim 1.31, P = 0.98$)和动脉血栓栓塞($RR = 1.28, 95\% CI: 0.90 \sim 1.82, P = 0.17$)的发生率上,2 组差异无统计学意义。

2.4 敏感性分析

纳入分析的研究中,有 4 个研究^[8,10-11,17]的 Jadad 评分为 3 分,剔除该 4 个低质量的研究后进行敏感性分析,PFS 与 OS

的合并 HR 分别为 0.72(95% CI: 0.68 ~ 0.75)、0.90(95% CI: 0.85 ~ 0.95),结果与剔除前一致;毒性反应的敏感性分析结果显示,高血压 HR 为 5.01(95% CI: 3.74 ~ 6.72),蛋白尿 HR 为 7.58(95% CI: 4.05 ~ 14.18),出血 HR 为 1.81(95% CI: 1.37 ~ 2.40),静脉血栓栓塞 HR 为 0.95(95% CI: 0.70 ~ 1.29),动脉血栓栓塞 HR 为 0.96(95% CI: 0.65 ~ 1.41),结果与剔除前一致,说明其敏感性低,结果稳健、可信。

2.5 发表偏倚评价

将纳入分析的所有研究的 HR 值为横坐标,以 log HR 为纵坐标绘制漏斗图(图 3、4),结果表明可能存在发表偏倚,一方面阴性结果的试验可能未发表,另一方面也可能与不同癌种使用不同化疗药物及剂量、疗程、随访时间等不同有关。

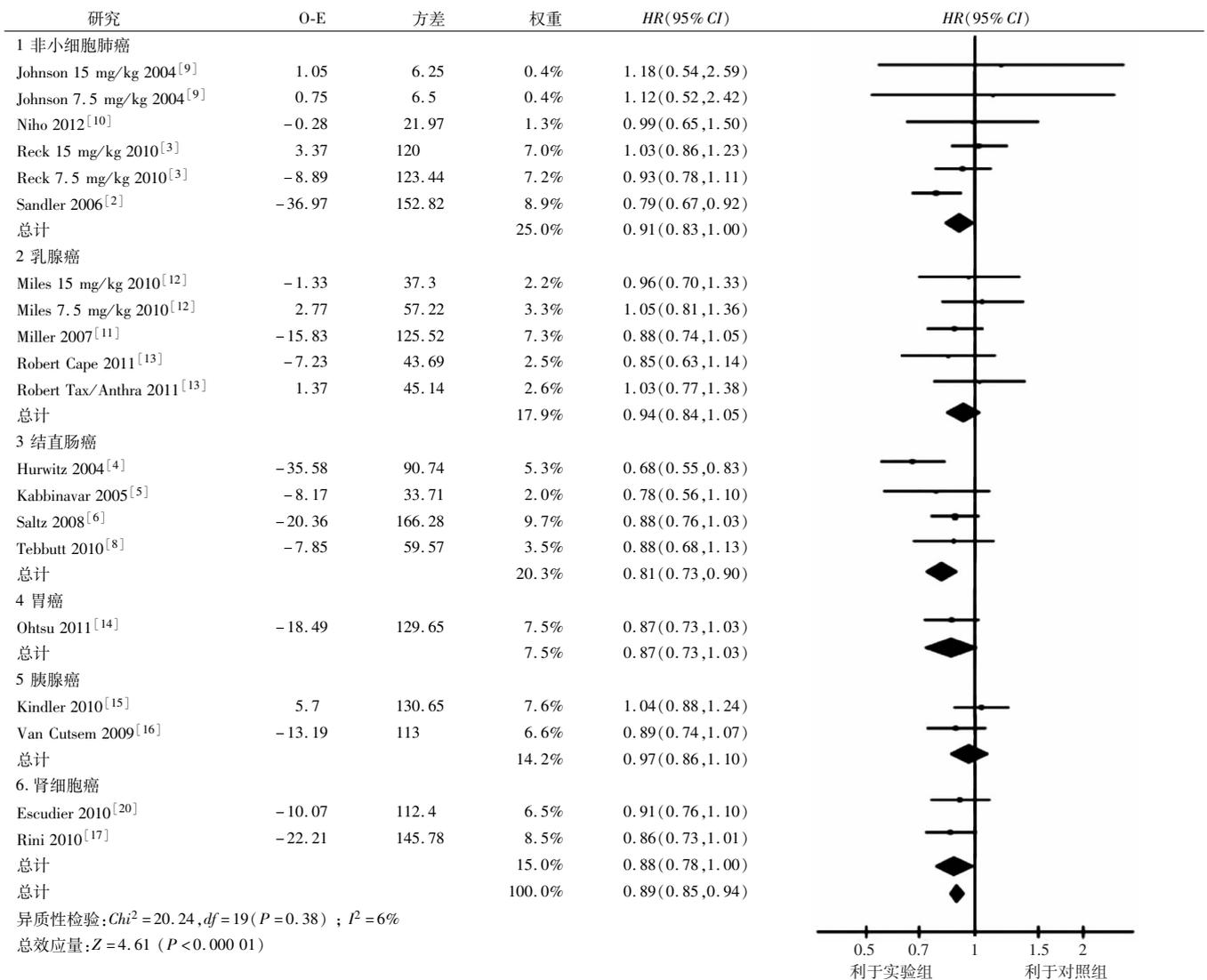


图2 贝伐单抗联合化疗组对比单纯化疗组患者总生存期的 Meta 分析

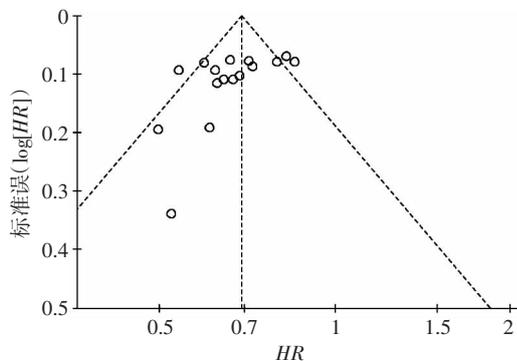


图3 基于无进展生存期的漏斗分析

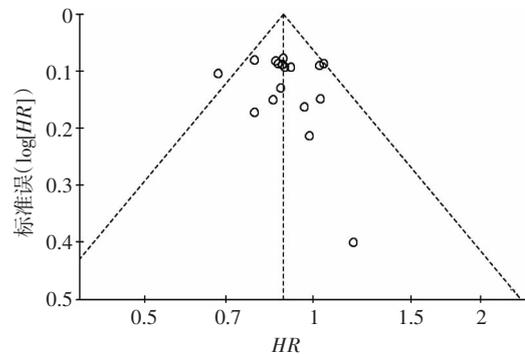


图4 基于总生存期的漏斗分析

3 讨论

随着新的细胞毒性药物不断出现的同时,分子靶向治疗已成为肿瘤治疗的热点。Folkman 等^[21]提出肿瘤生长和转移依赖于肿瘤新生血管形成的观点后,开创了以肿瘤血管形成为靶点的血管靶向治疗的研究。

研究表明在血管生成过程中, VEGF 与其受体结合,激活酪氨酸激酶受体,从而诱导血管生成,并且可调控细胞的生存、增殖和迁移^[1]。贝伐单抗是一种重组的人源化、人鼠嵌合抗 VEGF 的单克隆抗体,可阻断 VEGF 与其受体的结合,从而抑制新生血管的生成和肿瘤脉管系统的形成,减少肿瘤的血液和营养物质的供应,达

到控制肿瘤的作用^[22]。

至今已有多项关于贝伐单抗联合化疗一线治疗转移性实体瘤的多中心临床试验, 研究结果显示其在延长患者无进展生存期或总生存期方面较单纯化疗更具优势, 但目前仍存在争议, 尤其是2011年美国FDA撤销了贝伐单抗用于乳腺癌治疗的许可, 这更加引起了临床研究者对贝伐单抗疗效和安全性的关注和争论。

本研究对PFS合并分析结果显示, 与单纯化疗相比, BEV联合化疗一线治疗方案可以降低转移性实体瘤患者疾病进展风险($HR = 0.70$, $95\% CI: 0.67 \sim 0.73$, $P < 0.001$), 这与按实体瘤发生的不同部位进行的亚组分析的结果一致, PFS在纳入分析的各转移性实体瘤中均明显延长。

在OS方面, 按实体瘤发生的不同部位进行的亚组分析结果显示, 仅非小细胞肺癌、结直肠癌和肾细胞癌的试验组与对照组的差异有统计学意义(HR 分别为 0.91 、 0.81 、 0.88 , $P < 0.05$), 而乳腺癌、胃癌、胰腺癌的试验组与对照组差异无统计学意义。乳腺癌的分析结果在某种程度上为FDA撤销贝伐单抗治疗乳腺癌的许可提供了证据支持。对OS合并分析结果显示, 与单纯化疗相比, BEV联合化疗一线治疗方案可以降低转移性实体瘤患者疾病死亡风险。

在3/4级毒性反应方面, 本研究合并分析结果显示, 与单纯化疗比较, 贝伐单抗联合化疗方案增加了转移性实体瘤患者高血压、蛋白尿和出血发生的风险, 而试验组与对照组在动静脉血栓栓塞发生率上, 差异无统计学意义, 这与其他关于BEV安全性评价的Meta分析结果一致^[23-24]。发生此类毒性反应的主要原因是因为VEGF被BEV阻断后, 也影响了正常血管内皮细胞的生成和增殖, 因而出现一系列相应的不良反应。按实体瘤部位进行的亚组分析发现, 高血压在所有转移性实体瘤试验组中风险均明显增加, 虽然发生高血压的机制尚不明确, 但有研究显示, 这些高血压大多可以通过药物控制^[25], 并且接受BEV治疗出现高血压反应的患者的PFS可以得到明显改善, 因此有学者认为高血压可能是贝伐单抗疗效的预测指标之一^[26]。

本次纳入Meta分析的研究多是大型的多中心临床试验, 但本研究仍存在局限性。大部分的研究未对随机方法和分配隐藏方案作出具体描述, 可能导致选择性偏倚, 同时本研究仅纳入已发表文献, 而未对非公开发表的文献的进行检索, 可能存在发表偏倚, 因此仍需要更大规模更加严格的随机对照试验进一步验证贝伐单抗联合化疗一线治疗转移性实体瘤的有效性和安全性。

参考文献:

[1] Kerbel R S. Tumor angiogenesis[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(19):

2039 - 2049.

- [2] Sandler A, Gray R, Perry M C, *et al.* Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(24): 2542 - 2550.
- [3] Reck M, von-Pawel J, Zatloukal P, *et al.* Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAiL)[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(9): 1804 - 1809.
- [4] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, *et al.* Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(23): 2335 - 2342.
- [5] Kabbinavar F F, Schulz J, McCleod M, *et al.* Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of randomized phase II trial[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(16): 3697 - 3705.
- [6] Saltz L B, Clarke S, Diaz-Rubio S, *et al.* Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study[J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(12): 2013 - 2019.
- [7] Parmar M K, Torri V, Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints [J]. *Stat Med*, 1998, 17(24): 2815 - 2834.
- [8] Tebbutt N C, Wilson K, GebSKI V J, *et al.* Capecitabine, bevacizumab and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(19): 3191 - 3198.
- [9] Johnson D H, Fehrenbacher L, Novotny W F, *et al.* Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(11): 2184 - 2191.
- [10] Niho S, Kunitoh H, Nokihara H, *et al.* Randomized phase II study of first-line carboplatin-paclitaxel with or without bevacizumab in Japanese patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2012, 76(3): 362 - 367.
- [11] Miller K, Wang M, Gralow J, *et al.* Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(26): 2666 - 2676.
- [12] Miles D W, Chan A, Dirix L Y, *et al.* Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(20): 3239 - 3247.
- [13] Robert N J, Dieras V, Glaspy J, *et al.* RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(10): 1252 - 1260.
- [14] Ohtsu A, Shah M A, Van-Cutsem E, *et al.* Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(30): 3968 - 3976.
- [15] Kindler H L, Niedzwiecki D, Hollis D, *et al.* Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303)[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(22): 3617 - 3622.

- [16] Van-Cutsem E, Vervenne W L, Bennouna J, *et al.* Phase III trial of bevacizumab in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(13): 2231 - 2237.
- [17] Rini B I, Halabi S, Rosenberg J E, *et al.* Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma; final results of CALGB 90206[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(13): 2137 - 2143.
- [18] Rini B I, Halabi S, Rosenberg J E, *et al.* Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206 [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(33): 5422 - 5428.
- [19] Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, *et al.* Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial [J]. *Lancet*, 2007, 370(9605): 2103 - 2111.
- [20] Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, *et al.* Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(13): 2144 - 2150.
- [21] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications[J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(21): 1182 - 1186.
- [22] Vaziri S A, Kim J, Ganapathi M K, *et al.* Vascular endothelial growth factor polymorphisms: role in response and toxicity of tyrosine kinase inhibitors[J]. *Curr Oncol Rep*, 2010, 12(2): 102 - 108.
- [23] Geiger-Gritsch S, Stollenwerk B, Miksad R, *et al.* Safety of bevacizumab in patients with advanced cancer; a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Oncologist*, 2010, 15(11): 1179 - 1191.
- [24] Hurwitz H I, Saltz L B, Van-Cutsem E, *et al.* Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(13): 1757 - 1764.
- [25] Gordon M S, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy [J]. *Oncology*, 2005, 69 (Suppl 3): 25 - 33.
- [26] De-Stefano A, Carlomagno C, Pepe S, *et al.* Bevacizumab-related arterial hypertension as a predictive marker in metastatic colorectal cancer patients[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 68(5): 1207 - 1213.

(收稿:2013-08-15;修回:2013-09-30)
(编辑 汪勤俭)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2013)21-2358-01

下颌第一前磨牙显微根管治疗 1 例

刘建党,王慧霞,陈永进,张 旻 (710032 西安,第四军医大学口腔医院急诊与综合临床科)

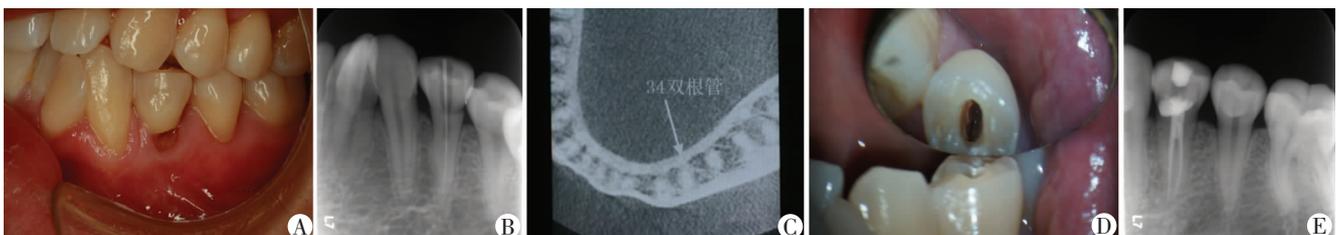
[关键词] 下颌第一前磨牙;解剖形态变异;根管显微镜;锥形束 CT

[中图法分类号] R781.33 [文献标志码] B

1 临床资料

患者,男性,43岁,主诉:左下后牙疼痛3d。现病史:患者自述1年前左下后牙曾于外院行充填治疗,2周前充填物脱落,3d前感左下后牙冷热刺激痛,偶有自发痛,来我院就诊。既往史:平时体质较好,自述有支气管炎病史,否认传染病病史,否认药物过敏史。检查:全口卫生差,牙石Ⅱ度,软垢Ⅰ度,色素Ⅰ度,牙龈充血,无退缩。34牙颊侧楔形缺损,已累及髓腔,冷(+),探(+),叩(+),松动度(-),牙龈未见明显异常

(图1A)。诊断:34牙慢性牙髓炎;全口牙龈炎。治疗计划:全口龈上下洁治术;34牙行根管治疗术、纤维桩加固、全冠修复。处置:碧蓝麻行局部浸润麻醉,调合,34牙开髓揭髓顶,探查1个粗大根管口,摘除牙髓,测定根管长度:20mm,插入牙胶(图1B)发现根管上段清楚,下段模糊,怀疑有多个根管,锥形束CT(cone beam CT, CBCT)显示双根管,未发现第3个根管(图1C)。根管显微镜下继续清理髓腔,镜下根分叉较低,显示2个根管口(图1D)。MTWO镍钛器械行根管预备至F2和超声荡洗,充分冲洗根管,干燥根管后置氢氧化钙糊剂暂封。2周后复诊,患者无明显不适,临床检查无异常。去除34牙暂封物,冲洗干燥根管,试主尖并确认主尖适合,大锥度牙胶尖+AHPLus根充糊剂充填根管,显示充填到位(图1E)。



A: 口内观察;B: RVG片根管上端清晰,下端模糊;C: 锥形束CT;D: 显微镜下根管口形态;E: 充填后RVG片

图1 34牙根管治疗情况观察

[通信作者] 王慧霞, E-mail: dentistwhx@163.com

[优先出版] <http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130922.1725.009.html>(2013-09-22)

(下转 2366 页)