

贝伐珠单抗联合常规化疗治疗晚期卵巢癌的临床疗效及安全性

王慧萍¹, 董晓亮^{2*}

1. 洛阳北方企业集团职工医院 妇科, 河南 洛阳 471000; 2. 河南中医药大学第一附属医院 妇产科, 郑州 101399

【摘要】目的 探讨贝伐珠单抗联合常规化疗治疗晚期卵巢癌的临床疗效及安全性。**方法** 选择2017年8月至2020年4月洛阳北方企业集团职工医院收治的Ⅲ/Ⅳ期卵巢癌患者, 根据随机数字法将所有纳入者分对照组与观察组, 对照组予以紫杉醇联合卡铂的常规治疗, 观察组在对照组方案的基础上联用贝伐珠单抗注射液。比较两组患者的疗效及药物不良反应的发生情况。**结果** 共纳入患者164例, 观察组与对照组各82例。观察组有效率78.05%(64/82)高于对照组的65.85%(54/82), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组和对照组的无进展生存期分别为 (7.37 ± 1.31) 和 (4.32 ± 0.64) 个月; 治疗6个月后观察组和对照组血管内皮生长因子(VEGF)水平分别为 (306.10 ± 197.60) ng/L 和 (390.50 ± 180.20) ng/L, $CD_3^+CD_4^+$ 水平分别为 $(42.40\% \pm 10.40\%)$ 和 $(32.20\% \pm 9.10\%)$, 随访6个月后的血清VEGF水平分别为 (317.20 ± 114.80) ng/L 和 (400.40 ± 126.80) ng/L, $CD_3^+CD_4^+$ 水平分别为 $(41.00\% \pm 9.00\%)$ 和 $(32.50\% \pm 7.90\%)$, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者药物不良反应主要有脱发、肝肾功能损伤和胃肠道反应。观察组不良反应发生率(10.98%)与对照组不良反应发生率(14.63%)比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 贝伐珠单抗联合常规化疗治疗Ⅲ/Ⅳ期卵巢癌的临床疗效确切, 其能抑制新生血管形成, 改善免疫状态, 且不增加药物不良反应的发生率。

【关键词】 卵巢癌; 贝伐珠单抗; 卡铂; 紫杉醇; 疗效; 安全性

【中图分类号】 R979.19; R737.31 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1672-3384(2022)09-0062-05

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2022.09.012

Clinical efficacy and safety evaluation of bevacizumab combined with conventional chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer

WANG Hui-ping¹, DONG Xiao-liang^{2*}

1. Department of Gynecology, Luoyang North Enterprise Group Staff Hospital, Henan Luoyang 471000, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Henan University of traditional Chinese medicine, Zhengzhou 101399, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy and safety of bevacizumab combined with conventional chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer. **Methods** Patients with stage III/IV ovarian cancer admitted to Luoyang North Enterprise Group Staff Hospital from August 2017 to April 2020 were selected. All subjects were divided into control group and observation group according to random number control method. The control group received conventional treatment with paclitaxel combined with carboplatin, and the observation group was treated with bevacizumab injection. The efficacy and the incidence of adverse drug reactions were compared between the two groups. **Results** A total of 164 patients were included with 82 in each group. The effective rate of the observation group was 78.05% (64/82), which was higher than that of the control group (65.85%, 54/82), and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The progression-free survival of observation group and control group was 7.37 ± 1.31 and 4.32 ± 0.64 months, respectively. After 6 months of treatment, the serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and $CD_3^+CD_4^+$ in observation group and control group were 306.10 ± 197.60 and 390.50 ± 180.20 ng/L, $42.40\% \pm 10.40\%$ and $32.20\% \pm 9.10\%$, respectively. After 6 months of follow-up, the serum VEGF levels were (317.20 ± 114.80) and (400.40 ± 126.80) ng/L, CD_3^+ and CD_4^+ levels were $(41.00\% \pm 9.00\%)$ and

*通信作者: 董晓亮, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 妇产学。E-mail: whp_2022@sina.com

(32.50%±7.90%), respectively, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The main adverse drug reactions in the 2 groups were alopecia, liver and kidney function injury and gastrointestinal reaction. The incidence of total adverse drug reactions in observation group and control group was 10.98% and 143.63%, respectively, with no statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusion** Bevacizumab combined with conventional chemotherapy is effective in the treatment of stage III/IV ovarian cancer. It can inhibit neovascularization and improve immune status without increasing the incidence of adverse drug reactions.

【Key words】 ovarian cancer; bevacizumab; carboplatin; taxol; curative effect; safety

卵巢癌是一种临床发病较为隐秘的恶性肿瘤,由于前期症状不明显,约有超过75%的患者于确诊时即发展至疾病晚期,肿瘤病灶难以全部切除,手术治疗效果不理想,生存率降低^[1-2]。虽然卵巢主要通过放疗、化疗以及肿瘤细胞减灭术进行治疗,但是临床中仍存在治疗后常存在肿瘤细胞扩散或转移,复发率较高等问题。据报道,在国内,经手术及放疗、化疗治疗后,卵巢癌5年内生存率仅提高0.4%,远低于恶性肿瘤生存率提高的平均水平^[2]。因此,上述临床治疗方案有待于进一步改善。对于无法进行手术的晚期患者,临床上需要制订新的治疗策略。分子靶向疗法作为一种新的治疗手段,通过一些特异性的靶点,不仅能精确地抑制肿瘤生长,且对正常组织损害较小。贝伐珠单抗是一种单克隆抗体类靶向制剂,通过抑制肿瘤血管,发挥抗肿瘤作用。国外已有多项关于贝伐珠单抗用于晚期卵巢癌的研究^[3-4],但国内研究不多。本研究将贝伐珠单抗与常规化疗联合应用于晚期卵巢癌非手术患者,旨在探究联合干预手段对其临床疗效及安全性的影响。

1 资料与方法

1.1 资料

选择2017年8月至2019年2月洛阳北方企业集团职工医院收治的III/IV期卵巢癌患者。纳入标准:①符合《卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(2018年版)》^[5]中III~IV期卵巢癌诊断标准,经病理诊断后确诊为浆液性癌、黏液癌、子宫内膜癌、未分化癌;②按肿瘤功能状态(karnofsky, KPS)评分超过70分,预计生存期超过3个月;③年龄30~60岁;④未曾接受过放疗或化疗。排除标准:①患有精神类疾病;②合并免疫功能缺陷、严重感染者;③肝肾功能不全者。所有患者均对本研究内容知情同意,并签署知情同意

书。本研究经院医学伦理委员会批准(伦理批号:20170609)。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 纳入研究期间内所有符合上述标准的患者,按随机数表法分为对照组与观察组。

1.2.2 治疗方法 对照组患者常规使用紫杉醇(生产厂家:福建南方制药股份有限公司;批准文号:国药准字H20113538)80 mg/m²溶于500 mL 0.9%氯化钠溶液中静脉滴注,每周1次;卡铂(生产厂家:西昌市凯源康药业有限公司;批准文号:H20020181)AUC=5,每3周1次,治疗6个月。观察组在对照组的基础上加用贝伐珠单抗注射液(生产厂家:齐鲁制药有限公司;批准文号:国药准字S20190040)7.5 mg/kg溶于0.9%氯化钠溶液中静脉滴注,每2周1次,治疗6个月。

1.2.3 实验室指标 于治疗前、治疗6个月、治疗结束后随访6个月时,抽取两组患者静脉血3~5 mL,离心分离血清,-20℃保存,采用ELISA法检测血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、 γ 干扰素(interferon γ , INF- γ)、炎症因子[白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)、白细胞介素2(interleukin 2, IL-2)和白细胞介素10(interleukin 10, IL-10)],用流式细胞仪检测辅助性T细胞(CD₃⁺CD₄⁺)、CD₃⁺、调节性T细胞(CD₄⁺、CD₂₅⁺)水平、自然杀伤(NK)细胞以及免疫状态(CD₄⁺/CD₈⁺)。观察两组患者的有效率、无进展生存期(progression-free survival, PFS)及不良反应发生情况。

1.2.4 疗效判定 疗效的评估采用国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)的实体瘤评估标准^[6],针对可测量病变分为完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展

(progressive disease, PD) 4种情况。CR: 可见病灶完全消失, 超过1个月; PR: 肿块缩小 $\geq 50\%$, 时间 ≥ 4 周; SD: 肿瘤缩小 $< 50\%$ 或增大 $\leq 25\%$; PD: 1个或多个病变增大 $> 25\%$ 或出现新病变。不可测量病变也分为这4种类型。总有效率=(CR+PR)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

1.2.5 统计分析 应用SPSS 18.0统计学软件对所得数据进行统计分析。计量资料、计数资料分别以均数 \pm 标准差、 $n(\%)$ 表示, 计量资料组间比较用独立样本 t 检验, 组内比较用配对样本 t 检验; 计数采取 χ^2 进行检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

共入组患者164例, 对照组与观察组各82例, 两组患者年龄、体质量指数、肿瘤类型等比较差异均无统计学意义($P > 0.05$), 见表1。

表1 两组患者一般资料($n=82$)

资料	对照组	观察组
年龄(年)	42.60 \pm 1.70	43.10 \pm 1.90
体质量(kg)	58.36 \pm 7.28	58.09 \pm 7.53
体质指数(kg/m ²)	20.13 \pm 2.16	19.95 \pm 2.04
心率(次)	69.26 \pm 9.02	70.14 \pm 8.75
收缩压(mm Hg)	114.68 \pm 10.73	115.22 \pm 11.17
舒张压(mm Hg)	80.27 \pm 9.36	79.94 \pm 9.13
肿瘤分期		
Ⅲ期	56(68.29)	60(73.17)
Ⅳ期	26(31.71)	22(26.83)
肿瘤类型		
浆液性癌	30(36.59)	32(39.02)
黏液癌	28(34.15)	21(25.61)
子宫内膜癌	11(13.41)	13(15.85)
未分化癌	13(15.85)	16(19.51)

2.2 治疗前后两组患者血清内皮生长因子、炎症因子、T淋巴细胞亚群及自然杀伤细胞水平比较

治疗前, 两组患者VEGF、INF- γ 、IL-2、IL-10、NK细胞水平差异均无统计学意义($P > 0.05$); 治疗6个月及随访6个月后, 观察组患者VEGF、IL-10水平明显

降低, INF- γ 、IL-2、NK细胞水平均明显升高, 与治疗前及同期对照组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前, 两组患者CD₄⁺CD₂₅⁺、CD₄⁺/CD₈⁺、CD₃⁺CD₄⁺、CD₃⁺水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗6个月及随访6个月后, 观察组患者CD₄⁺CD₂₅⁺水平明显降低, CD₄⁺/CD₈⁺、CD₃⁺CD₄⁺、CD₃⁺水平均明显升高, 与治疗前及同期对照组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表2。

2.3 两组患者的临床疗效评价及无进展生存期比较

治疗后, 观察组和对照组的总有效率分别为78.05%(64/82)和65.86%(54/82), 差异有统计学意义($\chi^2=3.266$, $P < 0.05$), 见表3。观察组和对照组的无进展生存期分别为(7.37 \pm 1.31)个月和(4.32 \pm 0.64)个月, 差异有统计学意义($t=6.323$, $P < 0.05$)。

2.4 两组患者不良反应发生情况比较

治疗期间, 观察组发生脱发、肝肾功能损伤、胃肠道反应等药物不良反应共计9例, 发生率为10.98%; 对照组药物不良反应共计12例, 发生率为14.63%。两组均未出现其他重大不良反应, 差异无统计学差异($\chi^2=0.251$, $P > 0.05$), 见表4。

3 讨论

紫杉醇是常用化疗药物之一, 是从紫杉树中提出的天然药物成份, 具有控制肿瘤细胞分裂、抑制肿瘤细胞增长等药理作用, 可用于腺癌的治疗, 最常用于肺癌、乳腺癌、大肠癌。卡铂属于第二代铂类化合物, 是广谱抗肿瘤药, 临床用于实体瘤如小细胞肺癌、卵巢癌、睾丸肿瘤、头颈部癌及恶性淋巴瘤等, 也可适用其他肿瘤如子宫颈癌、膀胱癌及非小细胞性肺癌等。临床上, 紫杉醇与卡铂联合应用是治疗晚期卵巢癌的常规化疗方案, 治疗效果较为理想, 但因肿瘤细胞继发性基因突变出现耐药性等原因, 该常规化疗方案对于复发性卵巢癌的疗效一般。基于以上情况, 靶向药物在临床治疗卵巢癌方面的使用率不断提升, 已成为治疗晚期卵巢癌的新趋势。

贝伐珠单抗是目前临床应用较广的抗肿瘤靶向药物, 贝伐珠单抗属人工重组的单克隆抗体, 来源于血管内皮生长因子, 能竞争性的结合VEGF, 抑制表面受体结合作用, 降低VEGF活性, 阻断新生血管生成,

表2 两组患者血清VEGF、炎症因子、T淋巴细胞亚群及NK细胞水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	对照组(n=82)			观察组(n=82)		
	治疗前	治疗6个月后	随访6个月	治疗前	治疗6个月后	随访6个月
VEGF(ng/L)	524.40±131.40	390.50±180.20 [*]	400.40±126.80 [*]	521.30±129.40	306.10±197.60 ^{*#}	317.20±114.80 [#]
INF- γ (mg/L)	8.60±2.90	7.18±2.00 [*]	7.60±1.30 [*]	8.60±3.40	13.70±2.20 ^{*#}	12.50±2.10 [#]
IL-10(mg/L)	3.70±0.60	4.10±0.60 [*]	4.20±0.30 [*]	3.70±0.70	1.50±0.50 ^{*#}	1.70±0.20 [#]
IL-6(mg/L)	4.40±1.10	4.70±1.30	4.50±1.10	4.40±1.10	1.30±0.60 ^{*#}	1.60±0.40 [#]
IL-2(mg/L)	3.50±0.80	2.40±1.00 [*]	2.20±0.30 [*]	3.50±0.80	6.30±1.00 [*]	6.70±1.10 [*]
NK细胞(%)	13.90±5.00	15.10±5.70	14.30±4.60	14.00±4.30	25.60±6.30 ^{*#}	24.80±5.90 [#]
CD ₄ ⁺ CD ₂₅ ⁺	12.30±2.30	11.90±3.50	12.00±3.10	12.30±2.50	8.00±2.50 ^{*#}	9.20±1.50 [#]
CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	1.00±0.20	1.00±0.20	1.00±0.20	1.00±0.10	1.60±0.40 ^{*#}	1.60±0.20 [#]
CD ₃ ⁺ CD ₄ ⁺	33.00±9.40	32.20±9.10	32.50±7.90	32.50±8.10	42.40±10.40 ^{*#}	41.00±9.00 [#]
CD ₃ ⁺	54.70±7.90	55.40±9.60	55.10±8.00	54.00±6.04	65.12±10.15 ^{*#}	64.40±9.40 [#]

注:VEGF表示血管内皮生长因子;INF- γ 表示 γ 干扰素;IL-10表示白细胞介素10;IL-6表示白细胞介素6;IL-2表示白细胞介素2;NK表示自然杀伤细胞;与治疗前比较,^{*}P<0.05;与对照组比较,[#]P<0.05

表3 两组患者的临床疗效及无进展生存期比较[n(%)]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效
对照组	82	36(43.91)	18(21.95)	14(17.07)	14(17.07)	54(65.86)
观察组	82	42(51.22)	22(26.83)	16(19.51)	2(2.44)	64(78.05)

表4 两组患者不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	例数	脱发	肝肾功 能损伤	胃肠道 反应	合计
对照组	82	5(6.10)	4(4.88)	3(3.66)	12(14.63)
观察组	82	4(4.88)	3(3.66)	2(2.44)	9(10.98)

从而起到抗肿瘤侵袭、转移作用^[6-7]。作为肿瘤细胞组织生长、转移的基础,新生血管的相关生长因子VEGF水平越高卵巢癌患者的预后效果越差,故有效抑制VEGF水平对抗肿瘤有促进作用^[8]。还有学者认为贝伐珠单抗可以抑制VEGF信号传输,破坏肿瘤成熟和渗漏的血管,使肿瘤血管正常化,耐药性下降,药物利用率提高^[9],各种转移性癌症中均有较好的治疗效果。常规化疗药物卡铂属第二代铂类复合物,抗肿瘤作用与烷化剂的作用类似,其分子内的铂与DNA的相邻鸟嘌呤基团结合而产生的链间和链内的交联,通过破坏DNA使肿瘤细胞无法进行自我复制而抑制肿瘤细胞的生长^[10];紫杉醇则属天然抗癌药物,可通过加速微管内蛋白聚合,从而起到抗肿瘤作用。有研

究显示,贝伐珠单抗联合常规化疗治疗卵巢癌的效果显著提高。

本研究对164例晚期卵巢癌患者进行对照研究,结果显示,采用贝伐珠单抗联合常规化疗对患者进行治疗,能显著降低患者血清VEGF水平,说明该治疗方案可以抑制肿瘤细胞增殖,抑制血管新生。观察组患者血清IL-2、NK细胞水平较治疗前显著升高,提示炎症及免疫相关细胞因子水平均得到明显的改善,说明贝伐珠单抗联合常规化疗可调节患者免疫状态,改善炎症反应与肿瘤标志物水平,增强身体抗肿瘤免疫反应,使临床有效性提升。观察组临床治疗有效率(78.05%)显著高于对照组(65.85%),且无进展生存期显著长于对照组,进一步证实了这一结论,与郑静等^[11]研究结果一致,该研究观察了腹腔灌注贝伐珠单抗联合白蛋白紫杉醇和卡铂治疗卵巢癌所致癌性腹腔粘连的临床疗效,结果表明,腹腔灌注贝伐珠单抗联合化疗治疗卵巢癌所致癌性腹腔粘连优于单纯化疗,试验组恶性不全性肠梗阻缓解有效率高于对照组,治疗总有效率高于对照组,差异均有统计学意义

($P < 0.05$), 此外, 该研究该显示, 试验组和对照组患者对治疗的耐受良好, 高血压、中性粒细胞减少、周围神经病变、腹泻、恶心、鼻出血、蛋白尿等不良反应发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。上述结果说明贝伐珠单抗联合常规化疗方案治疗晚期卵巢癌效果优于紫杉醇与卡铂化疗方案, 提示贝伐珠单抗在抗卵巢癌方面应用效果较理想。此外, 两组患者不良反应发生率相近, 提示贝伐珠单抗并未增加常规化疗的不良反应, 证实了该治疗方案的安全性。

综上所述, 贝伐珠单抗联合常规化疗治疗晚期卵巢癌的疗效显著, 能缓解炎症反应及免疫状态, 抑制血管新生及肿瘤生长, 提升治疗效果, 延长无进展生存期, 且不增加药物不良反应的发生率。因此, 该治疗方案值得临床应用。

【参考文献】

- [1] Marchetti C, Muzh L, Romito A. Fir-line treatment of women with advance ovarian cancer: focus on bevacizumab[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12:1095-1103.
- [2] 刘平安. 卵巢癌急需创疗法解决临床需求[N]. *健康报*, 2019-05-14(6).
- [3] Aghajanian C, Blank SV, Coff B A, et al. OCEANS: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(17): 2039-2045.
- [4] Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(8): 928-936.
- [5] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(第四版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(7):11.
- [6] Tang N, Guo J, Zhang Q, et al. Greater efficacy of chemotherapy plus bevacizumab compared to chemo- and targeted therapy alone on non-small cell lung cancer patients with brain metastasis [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(3):3635-3644.
- [7] 张善存, 张江霞, 王云龙. 贝伐珠单抗联合 TC 方案治疗晚期卵巢癌患者血清 AFP、CA125 及远期预后的影响[J]. *实用癌症杂志*, 2021, 36(6):1000-1003.
- [8] 胡雨薇. 肺腺癌患者 EGFR 基因突变与血清 VEGF 和肿瘤标志物的关系研究[J]. *中国现代医药杂志*, 2019, 21(9):17-20.
- [9] 邓春平, 陈航, 王英华, 等. 贝伐珠单抗生物类似药 BAT1706 体外生物学活性相似性研究[J]. *药学报*, 2021, 56(7):1927-1935.
- [10] 上官梦原, 赵菁, 杨艳荣, 等. 五味子脂 A 联合卡铂对人卵巢癌 Skov3 细胞增殖、迁移和侵袭的抑制作用及其机制[J]. *吉林大学学报:医学版*, 2018, 44(2):292-298, 465.
- [11] 郑静, 姚胜, 沈文洁, 等. 腹腔灌注贝伐珠单抗联合白蛋白紫杉醇和卡铂治疗卵巢癌所致癌性腹腔粘连的临床探讨[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2021, 48(11):660-665.

收稿日期:2022-04-06 本文编辑:杨昕