

# 贝伐珠单抗联合化疗用于卵巢癌患者的临床观察

熊煜<sup>1\*</sup>, 彭奕华<sup>2#</sup> (1.咸宁市中心医院/华中科技大学同济咸宁医院妇产科, 湖北咸宁 437000; 2.粤北人民医院, 广东韶关 512000)

中图分类号 R737.31 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)11-1550-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.11.36

**摘要** 目的:观察贝伐珠单抗联合化疗用于卵巢癌患者的临床疗效及安全性。方法:52例卵巢癌患者按随机数字表法分为对照组22例和观察组30例。对照组患者根据病情选择紫杉醇、卡铂、草酸铂、多柔比星等化疗药物;观察组患者在对照组基础上加用贝伐珠单抗7.5 mg/kg加入250 ml 0.9%氯化钠注射液,化疗开始前1 h ivgtt,首次可行地塞米松10 mg静脉冲入预处理。3周为1个周期,两组患者均治疗4~8个周期。观察两组患者临床疗效、生存时间、生存质量及毒副反应情况。结果:观察组患者临床总有效率为83.3%,显著高于对照组的54.5%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组患者生存时间为 $(34.0 \pm 2.4)$ 个月,显著高于对照组的 $(24.0 \pm 3.0)$ 个月,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组患者生存质量评分为 $(114.5 \pm 2.1)$ 分,显著高于对照组的 $(103.2 \pm 2.1)$ 分,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者毒副反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:贝伐珠单抗联合化疗用于卵巢癌患者疗效显著,可明显延长患者生存时间、提高生存质量,且安全性较高。

**关键词** 贝伐珠单抗;卵巢癌;化疗

## Clinical Observation of Bevacizumab Combined with Chemotherapy in the Treatment of Ovarian Cancer

XIONG Yu<sup>1</sup>, PENG Yihua<sup>2</sup> (1.Dept. of Gynaecology and Obstetrics, Xianning Central Hospital/Tongji Xianning Hospital of Huazhong University of Science and Technology, Hubei Xianning 437000, China; 2.Yue Bei Peoples' Hospital, Guangdong Shaoguan 512000, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe clinical efficacy and safety of bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of ovarian cancer. METHODS: 52 patients with ovarian cancer were randomly divided into control group (22 cases) and observation group (30 cases). Control group was given paclitaxel, carboplatin, oxaliplatin, doxorubicin and other routine chemotherapy drugs according to disease condition; observation group was additionally given bevacizumab 7.5 mg/kg added into 250 ml 0.9% Sodium chloride injection, 1 h before chemotherapy, ivgtt, on the basis of control group, and given dexamethasone 10 mg intravenous impulse for pretreatment firstly. A treatment course lasted for 3 weeks, and both groups were given 4-8 courses of treatment. Short-term efficacy, survival time, survival quality and toxic reaction were observed in 2 groups. RESULTS: Short-term total effective rate of observation group was 83.3%, which was significantly higher than 54.5% of control group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ); survival time of observation group was  $(34.0 \pm 2.4)$  months, which was significantly higher than  $(24.0 \pm 3.0)$  months of control group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ); survival quality score of observation group was  $(114.5 \pm 2.1)$ , which was significantly higher than  $(103.2 \pm 2.1)$  of control group, with statistical significances ( $P < 0.05$ ). There was no statistical significance in the incidence of toxic reaction between 2 groups ( $P > 0.05$ ). CONCLUSIONS: Bevacizumab combined with chemotherapy shows significant short-term efficacy in the treatment of ovarian cancer, prolongs survival time of patients significantly, and improves survival quality with good safety.

**KEYWORDS** Bevacizumab; Ovarian cancer; Chemotherapy

- [1] 潘仁龙,许忠明,费力.颅脑损伤患者肠内营养支持的应用[J].肠外与肠内营养,2001,8(3):861.
- [2] 丁毅,何晓斌.重度脑损伤早期鼻饲肠内营养的应用观察[J].中华医药杂志,2003,3(12):14.
- [3] 林惠曼,黄斌,覃涛.肠内营养鼻饲和抑酸剂预防危重病人应激性上消化道出血效果对比[J].现代诊断与治疗,2013,24(7):1516.
- [4] 赵航,赵从海,李桂杰,等.神经外科系统疾病合并医院获得性肺炎危险因素荟萃分析[J].中华医院感染学杂志,2011,21(16):3352.
- [5] 辛翔.脑卒中诊断治疗学[M].北京:人民军医出版社,2002:382.
- [6] 宿英英,黄旭升,潘速跃,等.神经疾病并发医院获得性肺

炎诊治共识[J].中华神经科杂志,2012,45(10):752.

- [7] Marciniak C, Korutz AW, Lin E, et al. Examination of selected clinical factors and medication use as risk factors for pneumonia during stroke rehabilitation[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2009,88(1):30.
- [8] 徐书雯,罗姝旖,王宝萍,等.老年人急性脑梗死合并医院内获得性肺炎的临床分析[J].实用医学杂志,2013,29(6):945.
- [9] Clifton GL, Robertson CS, Grossman RG. Cardiovascular and metabolic responses to severe head injury[J]. *Neurosurgery Rev*, 1989,12(1):465.
- [10] 杨宇,沈其猷,黄启锐.早期肠内营养对高血压性脑出血患者医院获得性肺炎的影响[J].中国医师进修杂志,2011,34(1):25.

\* 副主任医师。研究方向:妇科肿瘤。电话:0715-8896168。E-mail:544023708@qq.com

# 主任医师,硕士。研究方向:慢性非传染性疾病预防控制。电话:0751-5913221。E-mail:pengyihua123@163.com

(收稿日期:2015-05-08 修回日期:2015-08-19)

(编辑:黄欢)

卵巢癌为妇科常见恶性肿瘤,早期难以发现,病死率高<sup>[1]</sup>。目前临床对其主要治疗方案为肿瘤细胞灭杀术联合铂类或紫杉醇化疗。大部分患者首次接受治疗后可以缓解,但近一半患者最终仍会复发出现疾病进展,且可能出现铂类耐药<sup>[2]</sup>,因此化疗后复发患者的治疗较为困难。贝伐珠单抗为血管内皮生长因子抑制剂,本研究在传统化疗基础上联合贝伐珠单抗治疗部分复发性及顽固性卵巢癌患者,取得了较好的临床疗效。

## 1 资料与方法

### 1.1 纳入与排除标准

纳入标准:①经病理组织学检查确诊为卵巢癌者;②初次采用以铂类为基础的化疗后停药6个月以上(复发性铂敏感性卵巢癌)或以下(复发性铂耐药性卵巢癌)复发,初次治疗时未达到部分缓解(顽固性卵巢癌)者;③预计生存期≥3个月;④符合化疗指征,既往治疗未应用贝伐珠单抗者;⑤停止化疗≥4周。

排除标准:①无明确病理学诊断者;②既往未接受化疗者;③随访资料不完整者。

### 1.2 研究对象

选取2010年6月—2012年6月我院妇产科及肿瘤科收治的卵巢癌患者52例,按随机数字表法分为对照组(22例)和观察组(30例)。其中,对照组患者男性10例,女性12例;年龄37~63岁,平均年龄(52.8±8.3)岁;国际妇产科联盟(FIGO)分期Ⅱ期2例,Ⅲ期17例,Ⅳ期3例;铂耐药性19例,顽固性2例,铂敏感性1例。观察组患者男性14例,女性16例;年龄38~64岁,平均年龄(51.8±7.2)岁;FIGO分期Ⅱ期2例,Ⅲ期24例,Ⅳ期4例;铂耐药性25例,顽固性4例,铂敏感性1例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案已获得医院医学伦理委员会批准,患者及家属知情同意并签署知情同意书。

### 1.3 治疗方案

所有患者在化疗周期前均行体格、血常规、肝肾功能等常规检查。对照组患者采用常规化疗方案,医师根据患者实际情况选择用药,化疗药物包括紫杉醇、卡铂、草酸铂、多柔比星、多西紫杉醇、丝裂霉素、表阿霉素、吉西他滨、足叶乙苷、伊立替康等,用药方案均严格参考说明书。观察组患者在对照组基础上加用贝伐珠单抗(瑞士罗氏制药公司,注册证号:S20120068,规格:100 mg/瓶)7.5 mg/kg加入0.9%氯化钠注射液250 ml,化疗开始前1 h内ivgtt;首次用药可行地塞米松10 mg静脉冲入预处理,用药期间密切关注患者生命体征。3周为1个周期,两组患者均治疗4~8个周期。

### 1.4 观察指标

所有患者行持续随访至2015年6月,随访终点为患者死亡或化疗后3年。观察两组患者临床疗效、生存时间及化疗前后生存质量,并记录化疗期间毒副反应发生情况。采用癌症治疗功能评价系统中卵巢癌子系系统(FACT-O)评价两组患者生存质量,得分越高提示生存质量越高;参考美国国家癌症研究院(NCI)常见毒性标准3.0版评价各周期毒副反应情况。

### 1.5 疗效评价

近期疗效参考实体肿瘤疗效评价标准(RECIST)<sup>[3]</sup>进行评价。完全缓解(CR):所有病灶消失,维持4周以上;部分缓解

(PR):肿瘤直径缩小30%,维持4周;稳定(SD):非PR、PD;疾病进展(PD):肿瘤直径增加20%,病灶增加前非CR、PR、SD。以CR+PD计算总有效。

## 1.6 统计学方法

采用SPSS 19.0软件对数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验;计数资料以%表示,采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率校验;生存率采用Log-rank检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者临床疗效比较见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of clinical efficacy between 2 groups [case(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	总有效
观察组	30	7(23.3)	18(60.0)	3(10.0)	2(6.7)	25(83.3)
对照组	22	3(13.6)	9(40.9)	4(18.2)	6(27.3)	12(54.5)
$\chi^2$						5.125
P						<0.05

### 2.2 两组患者生存时间比较

观察组患者中位生存期为28个月,平均生存时间为(34.0±2.4)个月,3年生存率为33.3%;对照组患者中位生存期为18个月,平均生存时间为(24.0±3.0)个月,3年生存率为18.2%,组间比较差异均有统计学意义( $P<0.001$ )。两组患者生存曲线见图1。

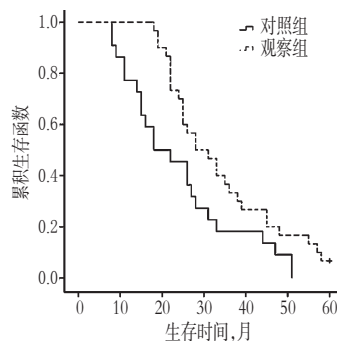


图1 两组患者生存曲线

Fig 1 Survival curve of 2 groups

### 2.3 两组患者毒副反应发生率比较

两组患者均有不同程度毒副反应,经医学干预或调整治疗方案后得到有效控制。两组患者毒副反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者毒副反应发生率比较见表2。

表2 两组患者毒副反应发生率比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of the incidence of toxic reaction between 2 groups[case(%)]

组别	n	血小板减少	白细胞减少	中性粒细胞减少	恶心呕吐	腹痛腹泻	转氨酶升高	高血压	心律失常	出血	蛋白尿
观察组	30	5(16.7)	22(73.3)	16(53.3)	12(40.0)	4(13.3)	3(10.0)	2(6.7)	1(3.3)	1(3.3)	5(16.7)
对照组	22	3(13.6)	15(68.2)	10(45.5)	9(40.9)	2(9.1)	1(4.5)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
$\chi^2$		0.164	0.315	0.004	0.22	0.53	1.53	0.75	0.75	0.75	4.06
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

## 2.4 两组患者化疗前后生存质量比较

化疗前,两组患者生存质量比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。化疗后,两组患者生存质量评分显著升高,且观察组患者生存质量评分显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者化疗前后生存质量比较见表3。

表3 两组患者化疗前后生存质量比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

Tab 3 Comparison of survival quality between 2 groups before and after chemotherapy( $\bar{x}\pm s$ , score)

组别	n	化疗前	化疗后
观察组	30	86.6±4.0	114.5±2.1*
对照组	22	87.4±3.9	103.2±2.1*
t		-16.731	-33.825
P		>0.05	<0.05

注:与化疗前比较,\* $P<0.05$

Note: vs. before chemotherapy,\* $P<0.05$

## 3 讨论

据统计,卵巢癌发病率在全身恶性肿瘤中占第7位,病死率占第8位,2012年全球约15.2万人因该疾病死亡<sup>[4]</sup>,且预后相对较差,与首次治疗后易复发易形成耐药性有关。

贝伐珠单抗可通过阻断血管内皮生长因子来抑制肿瘤组织血管生成,已成为治疗恶性肿瘤的有效靶向生物制剂<sup>[5]</sup>。本研究结果显示,观察组患者总有效率为83.3%,平均生存时间为(34.0±2.4)个月,均明显优于对照组。顾扬等<sup>[6]</sup>对28例复发性卵巢上皮性癌患者应用脂质体多柔比星+卡铂+贝伐珠单抗联合化疗发现,观察组患者中位疾病无进展生存期达到9.1个月,且近期治疗总有效率为71.4%,明显优于对照组,提示贝伐珠单抗能够有效提升传统化疗效果,与本研究结果一致。

贝伐珠单抗的主要治疗靶点为抑制血管内皮生长因子活性。张西愿等<sup>[7]</sup>研究指出,血管内皮生长因子水平与上皮性卵巢癌患者预后直接相关,该因子及受体高表达患者预后可能较差,提示抑制该因子活性可能有助于治疗卵巢癌。该因子高表达可能增加内皮细胞小孔,进而使血管通透性增加,这将导致血浆蛋白进入血管外,构成微血管及肿瘤的生长环境。对微小肿瘤,仅通过血浆蛋白的被动扩散即可获得足够的生长动力源;肿瘤直径超过2 mm后,周围缺氧环境则会进一步刺激生成血管内皮生长因子,进而促进血管生成,形成恶性循环<sup>[8]</sup>。由于机体正常组织很少自然生成新血管,而肿瘤生长对血管生成又有一定依赖性,因此抗血管生成能够发挥一定抗肿瘤作用。贝伐珠单抗的靶向抑制作用不仅能够直接抑制新血管生成,还能阻断血管内皮生长因子下游信号传导,同时还能够使肿瘤血管系统“正常化”,使化疗药物更好地渗透至肿瘤细胞内,从而抑制获得性耐药<sup>[9]</sup>。

两组患者毒副反应发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),说明联用贝伐珠单抗并不会影响化疗的安全性。但仍需在治疗前对患者进行全面评估,掌握适应证,并在用药期间密切注意过敏现象,在首次用药前允许行地塞米松预处理。既往研究认为贝伐珠单抗容易导致蛋白尿<sup>[10]</sup>,但本研究结果显示,在合理用药的基础上,观察组患者虽出现部分蛋白尿,但组间差异不明显,提示对患者影响较小。另外,对照组患者未出现高血压、心律失常、出血等症状,但观察组患者出现少数

上述症状,提示贝伐珠单抗可能也有特定的毒副反应,但程度较轻,停药后多可自行缓解,因此安全性仍有保障。

观察组患者临床疗效评价中可见SD或PD患者,提示抗血管生成疗法治疗卵巢癌仍会出现耐药,原因可能如下:(1)缺氧环境下,肿瘤细胞发生选择性变异,形成缺氧耐受的肿瘤干细胞,导致耐药;(2)肿瘤血管生成的途径不单一,除与血管内皮生长因子有关外,可能还与表皮生长因子、血小板衍生生长因子等有关,具备替代的血管生成途径,可导致对贝伐珠单抗的耐药<sup>[11]</sup>;(3)抗血管生成可能导致肿瘤细胞进入休眠状态,一旦停止用药,即可重新迅速大量繁殖;(4)细胞自噬、肿瘤血管祖细胞的募集等机制也可能影响贝伐珠单抗的作用效果。因此,临床仍需探寻其他补充治疗方案以改善患者预后。

综上所述,贝伐珠单抗联合常规化疗方案能够有效提升卵巢癌的临床疗效,尤其是对复发性、耐药性及顽固性患者的效果可能更为明显。同时,该药可能会导致轻微可控的高血压、心律失常、出血症,因此联合化疗可在保证安全性的基础上改善患者预后。但由于贝伐珠单抗引入国内时间尚短,因此随访时间相对较短,这可能也影响了结果的准确性,后续研究将进一步完善。

## 参考文献

- [1] 汤凯雯,陈历排,杜佩妍,等.化疗联合顺铂腹腔热灌注治疗中晚期卵巢癌术后的效果[J].广东医学,2015,36(11):1746.
- [2] 岳渝,紫杉醇联合贝伐珠单抗治疗卵巢癌的效果分析[J].实用癌症杂志,2015,30(3):365.
- [3] 张贺龙.实体瘤疗效评价标准及演变[J].现代肿瘤学,2010,18(5):839.
- [4] 王营,郭志,倪虹,等.贝伐珠单抗治疗复发性卵巢癌的应用进展[J].肿瘤防治研究,2015,42(4):416.
- [5] 路慧珺,唐均英,彭巧,等.贝伐珠单抗在卵巢癌治疗中的进展[J].重庆医学,2014,43(32):4382.
- [6] 顾扬,贾青青.贝伐珠单抗联合脂质体多柔比星和卡铂治疗复发性卵巢上皮性癌的临床研究[J].实用临床医药杂志,2014,18(13):47.
- [7] 张西愿,徐小博,马向东,等.VEGF及其受体在上皮性卵巢癌组织中的表达及预后[J].中国妇幼保健研究,2014,25(6):974.
- [8] 陈小芸,张栋栋,范维,等.贝伐珠单抗治疗卵巢癌疗效及不良反应的系统评价[J].现代妇产科进展,2014,23(7):548.
- [9] 于瑞莲,罗锋.贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期卵巢癌的临床研究进展[J].实用医院临床杂志,2015,12(2):163.
- [10] 刘贤忠,张丽婷,童卫泉,等.贝伐珠单抗在肺癌中的研究进展[J].中国全科医学,2015,18(9):1002.
- [11] 赵辉,杜楠,王海滨,等.腹腔内贝伐珠单抗联合腹腔热灌注化疗治疗卵巢癌腹腔积液的临床观察[J].临床肿瘤学杂志,2012,17(12):1101.

(收稿日期:2015-09-23 修回日期:2016-03-11)

(编辑:黄欢)

《中国药房》杂志——《文摘杂志》(AJ)收录期刊,欢迎投稿、订阅