

贝伐珠单抗联合TP方案的新辅助化疗对晚期卵巢癌患者的临床效果分析

李园¹, 唐新华¹, 周云婷¹, 孙双双², 王黎明^{3*}

¹青岛大学医学院, 山东 青岛

²平度市人民医院妇科, 山东 青岛

³青岛大学附属医院妇科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年3月27日; 录用日期: 2024年4月21日; 发布日期: 2024年4月30日

摘要

目的: 探讨贝伐珠单抗联合TP方案新辅助化疗治疗晚期卵巢癌的临床效果, 为临床用药提供参考。方法: 回顾性分析2019年5月~2023年3月青岛大学附属医院妇科收治的60例晚期卵巢癌患者为研究对象, 对照组患者接受紫杉醇 + 卡铂方案化疗, 试验组患者在对照组的基础上联合贝伐珠单抗治疗。比较两组患者的临床疗效、临床相关指标和不良反应发生情况。结果: 试验组治疗完整减瘤率为87.5%, 优于对照组的50%, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后的临床相关指标比较, 试验组的CA125、HE4、CA199均低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前两组肿瘤直径比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 两组肿瘤直径与治疗前比较缩小, 且试验组比对照组缩小明显, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。而两组患者的不良事件发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 贝伐珠单抗联合TP方案的新辅助化疗治疗晚期卵巢癌可提高手术的完整减瘤率, 改善临床相关指标水平, 且不增加不良事件发生率。

关键词

卵巢癌, 贝伐珠单抗, 抗血管生成药物, 新辅助化疗

Clinical Effect Analysis of Neoadjuvant Chemotherapy of Bevacizumab Combined with TP Regimen in Patients with Advanced Ovarian Cancer

Yuan Li¹, Xinhua Tang¹, Yunting Zhou¹, Shuangshuang Sun², Liming Wang^{3*}

*通讯作者。

文章引用: 李园, 唐新华, 周云婷, 孙双双, 王黎明. 贝伐珠单抗联合 TP 方案的新辅助化疗对晚期卵巢癌患者的临床效果分析[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 2868-2873. DOI: 10.12677/acm.2024.1441366

¹Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Gynecology, Pingdu City People's Hospital, Qingdao Shandong

³Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Mar. 27th, 2024; accepted: Apr. 21st, 2024; published: Apr. 30th, 2024

Abstract

Objective: To investigate the clinical effect of neoadjuvant chemotherapy of bevacizumab combined with TP regimen in the treatment of advanced ovarian cancer, and to provide reference for clinical use. **Methods:** A retrospective analysis of 60 patients with advanced ovarian cancer admitted to the Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Qingdao University from May 2019 to March 2023 was conducted. The control group received chemotherapy with paclitaxel + carboplatin, and the experimental group received combined treatment with bevacizumab on the basis of the control group. The clinical efficacy, clinical indicators and the occurrence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** The complete tumor reduction rate of the experimental group was 87.5%, which was better than 50% of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the clinical indicators of CA125, HE4 and CA199 in the experimental group were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in tumor diameter between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the tumor diameter of the two groups was smaller than that before treatment, and the study group was significantly smaller than the control group, with statistical significance (all $P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse events between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** The neoadjuvant chemotherapy combined with bevacizumab and TP regimen in the treatment of advanced ovarian cancer can improve the complete tumor reduction rate, improve the level of clinical indicators, and do not increase the incidence of adverse events.

Keywords

Ovarian Cancer, Bevacizumab, Antiangiogenic Drugs, Neoadjuvant Chemotherapy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

卵巢癌是常见的女性生殖器官恶性肿瘤之一，也是严重威胁我国女性健康的恶性肿瘤之一。大部分卵巢癌患者确诊时已为晚期，使用传统的一线标准化疗方案获益有限[1]。贝伐珠单抗(Bevacizumab)是一种重组人源化免疫球蛋白 G1 单克隆抗体，可以对血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)产生抑制作用，通过抑制肿瘤内部血管生成，达到抑制人体肿瘤持续生长的目的[2]，它是首个应用于卵巢癌的分子靶向药物。基于 GOG-0218 III 期研究和 ICON7 III 期研究，“标准化疗方案联合贝伐珠单抗一线治疗，继以贝伐珠单抗维持治疗”已逐渐成为晚期卵巢癌患者的标准治疗方案，并得到指南推荐。

本研究旨在探讨 TP 方案联合贝伐珠单抗对晚期卵巢癌患者的新辅助化疗治疗效果，为贝伐珠单抗在

卵巢上皮性癌患者中的应用提供循证医学证据。现将结果报道如下。

2. 资料与方法

1) 一般资料选取 2019 年 5 月~2023 年 3 月青岛大学附属医院妇科收治的 60 例晚期卵巢癌患者为研究对象, 根据患者用药情况分为实验组 16 例, 对照组 44 例。实验组患者中, 年龄 50~71 岁, 平均(59.38 ± 7.8)岁; 肿瘤分期: III 期 14 例, IV 期 2 例。对照组患者中, 年龄 47~78 岁, 平均(61.55 ± 8.25)岁; 肿瘤分期: III 期 34 例, IV 期 10 例。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

2) 入选标准纳入标准: ① 无精神疾病史; ② 均在本院检查确诊初发卵巢癌患者; ③ 年龄 < 80 岁, 卡氏评分 ≥ 70 分, 无严重危及机体生命的合并症; ④ 无绝对化疗禁忌证; ⑤ 入组患者的卵巢癌病灶均可进行测量; ⑥ 本研究经本院伦理委员会批准, 且患者知情并签署同意书。排除标准: ① 有其他恶性肿瘤史及肾功能不全的患者; ② 妊娠期或哺乳期妇女; ③ 肿瘤远处转移的患者。

3) 方法: 1) 对照组: 采用紫杉醇 + 卡铂方案化疗。参考《2021 NCCN 卵巢癌临床实践指南》进行治疗, 给予紫杉醇注射液(海口市制药厂有限公司, 30 mg × 5 ml, 国药准字: H10980170) 75 mg/m²加入 500 ml 0.9%氯化钠中, 静脉滴注 3 h 以上; 给予卡铂注射液(山东齐鲁制药有限公司, 10 mg × 1 支, 国药准字: H20023460) 400 mg/m²加入 250 ml 5%葡萄糖溶液中, 静脉滴注 1 h 以上, 每 3 周为 1 个周期, 共 4 个周期。化疗前予以西咪替丁氯化钠注射液、盐酸异丙嗪注射液等进行预处理, 以预防相关不良反应。

2) 实验组: 在对照组的基础上联合贝伐珠单抗治疗。在化疗后 1 d, 给予贝伐珠单抗 15 mg/kg 加入 250 ml 0.9%氯化钠中, 静脉滴注 1 h 以上, 每 3 周为 1 个周期, 共 4 个周期, 最后 1 周期停用贝伐珠单抗。在治疗过程中对所有入组患者进行监督, 控制饮食, 合理作息, 避免研究期间不良生活习惯。

4) 观察指标观察比较实验组与对照组患者的临床疗效、临床相关指标及不良反应发生情况。

5) 疗效判定标准对于新辅助化疗后进行手术患者进行手术满意度判定。R0: 完全切净肿瘤, 无肉眼残留肿瘤; R1: 单个残留肿瘤病灶最大径 ≤ 1 cm; R0 及 R1 为满意肿瘤减灭术。R2: 单个残留肿瘤病灶最大径 > 1 cm, 为不满意肿瘤减灭术。

6) 统计学方法采用: SPSS27.0 统计学软件进行统计分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以率(%)或构成比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 两组患者的手术效果比较

实验组的完整减瘤率为 87.5%, 对照组的完整减瘤率为 50%, 组间比较差异有统计学意义($\chi^2 = 6.875$, $P < 0.05$), 见表 1。

Table 1. Comparison of surgical complete tumor reduction rate between two groups
表 1. 两组患者手术完整减瘤率比较

组别	例数	R0	R1	R2	完整减瘤(%)
实验组	16	12	2	2	87.5
对照组	44	12	10	22	50
总计	60	24	12	24	/

注: 两组手术完整减瘤率比较, $\chi^2 = 6.875$, $P < 0.05$ 。

3.2. 两组患者的临床指标比较

经治疗后，实验组的各项临床指标改善均优于对照组，差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)，见表 2。

Table 2. Comparison of clinical indexes after treatment between the two groups

表 2. 两组患者治疗后的临床指标比较

组别	例数	HE4 (pmol/L)	CA125 (U/ml)	CA199 (U/ml)
实验组	16	55.78 ± 30.06	80.94 ± 59.11	10.96 ± 8.21
对照组	44	195.32 ± 221.79	336.36 ± 820.97	23.50 ± 28.42
T 值		-4.11	-2.05	-2.443
P 值		<0.001	0.046	0.018

3.3. 两组肿瘤直径的比较

治疗前两组肿瘤直径比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后，两组肿瘤直径与治疗前比较缩小，且研究组比对照组缩小明显，差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)，见表 3。

Table 3. Comparison of tumor diameter between two groups (cm, $\bar{x} \pm s$)

表 3. 两组肿瘤直径的比较(cm, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	肿瘤直径	
		治疗前	治疗后
实验组	16	8.8 ± 4.67	3.61 ± 1.06
对照组	44	7.72 ± 4.57	5.60 ± 3.44

注：治疗后与治疗前比较， $P < 0.05$ ；实验组与对照组比较， $P < 0.05$ 。

3.4. 两组患者不良事件比较

治疗期间，两组患者不良事件发生率比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，见表 4。

Table 4. Comparison of adverse events between the two groups

表 4. 两组患者不良事件比较

组别	例数	腹泻、呕吐	术后血栓	骨髓抑制	术中出血 > 500 ml	总发生率(%)
实验组	16	3	2	2	0	43.75
对照组	44	5	4	4	1	31.81
X^2		0.554	1.52	1.52	0.37	
P		0.46	0.70	0.70	0.54	

4. 讨论

卵巢癌是由多种致病因素所导致的恶性肿瘤疾病。卵巢癌发病率在女性生殖系统恶性肿瘤中位居第 3 位，且其病死率居所有妇科恶性肿瘤之首。由于女性卵巢胚胎发育情况和器官组织等生理结构较为复杂，卵巢癌的生物行为特征及分子病理学分型多种多样，卵巢癌早期不易被发现，多数患者确诊时多已为晚期，并且在治疗和获益方面存在不一致之处[3]。目前卵巢癌主要治疗手段为手术和以铂类为基础

的联合化疗,而抗血管靶向药物与常规化疗方案的联合使用可以进一步提高治疗效果[4]。

有研究认为,肿瘤的增长与其内部新生血管的生成密切相关,血管内皮生长因子是上皮性卵巢癌血管生成和疾病进展的关键因子[5],血管生成在肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移过程中发挥着重要作用[6]。抗血管生成药物可通过两种途径来发挥作用:一方面通过抑制部分血管活性因子的活性从而阻止内皮细胞的生长和发展;另一方面可通过降低原癌基因的表达,来减少微循环的炎症反应并增强其抗肿瘤活性[7]。以上两种机制均是通过抑制血管内皮生长因子的作用来抑制肿瘤细胞的生长和转移使得卵巢癌患者的症状有所缓解。因此抗肿瘤血管生成靶向治疗已经成为临床治疗卵巢癌的新方向。

贝伐珠单抗是首个经美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗晚期上皮性卵巢癌的抗血管生成药物,在初始治疗、维持治疗和复发上皮性卵巢癌中得到广泛应用。其一线治疗晚期上皮性卵巢癌的依据来源于 GOG0218 和 ICON7 两项随机临床对照试验(RCT)。GOG0218 纳入了 1873 例肿瘤未完全切除的 III/IV 期新发上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌患者,随机分为单纯化疗组、贝伐珠单抗起始+化疗治疗组、贝伐珠单抗贯穿+化疗维持治疗组。与单纯化疗组相比,维持治疗组显著延长患者无进展生存期(PFS) 3.8 月,降低复发风险 28%,而总生存期(OS)并无改善[8]。进一步分析显示,腹水患者从贝伐珠单抗的治疗中显著获益。

本研究实验组在常规化疗(TP 方案)联合贝伐珠单抗治疗,结果显示,实验组患者的治疗手术完整减瘤率为 87.5%,高于对照组的 50%,这与 MITO-16A-MaNGO OV2A 研究结果一致。研究发现实验组患者各项临床观察指标包括糖类抗原 125、人附睾分泌蛋白 4 和糖类抗原 199 水平改善均优于对照组(均 $P < 0.05$)。表明贝伐珠单抗联合常规化疗药物治疗晚期卵巢癌更具有优势,能有效改善患者临床症状,提高临床疗效。本研究也发现实验组患者的肿瘤直径大小缩小优于对照组($P < 0.05$),表明贝伐珠单抗联合 TP 方案化疗能明显缩小肿瘤大小,对减小手术难度具有意义。此外,本次研究证实实验组患者的临床不良事件发生率与对照组无明显差距,表明贝伐珠单抗的应用并不会明显增加临床不良事件的发生,安全性较高。

但本研究实验组例数相对较少,有可能存在偏差,建议可扩大样本量进行进一步验证。另外,本研究为单中心回顾性研究,易产生选择偏倚和回忆偏倚,在后续研究中我们将开展多中心前瞻性研究评估贝伐珠单抗在卵巢癌患者的临床价值。

贝伐珠单抗作为一种全新的分子靶向抗血管生成药物,可与血管内皮生长因子受体竞争性结合,抑制肿瘤内部新生血管形成和内皮细胞的增殖[9],降低肿瘤内部现存血管的通透性,使化疗药物可以更容易进入肿瘤细胞内,从而抑制肿瘤的生长,延长患者的生存时间,降低其疾病负担。紫杉醇是从红豆杉中提取的药物,是新型的植物类抗癌药,具有稳定微管内蛋白的作用,可抑制肿瘤细胞的有丝分裂,抑制肿瘤的生长[10]。卡铂主要通过进入肿瘤细胞后与 DNA 结合,抑制 DNA 复制、转录,诱导肿瘤细胞坏死或凋亡来发挥抗癌作用[11]。

综上所述,在常规治疗(紫杉醇+卡铂)基础上联合贝伐珠单抗治疗复发性卵巢癌具有协同作用,可提高临床疗效[12],且不增加药物不良反应,提高患者的生存质量。

参考文献

- [1] 鲁振雯,朱红斌,丁晓虎,王席. ATP7B 功能活性及其基因多态性与绝经后卵巢癌顺铂-紫杉醇化疗耐药相关[J]. 临床与病理杂志, 2019, 39(9): 1959-1965.
- [2] 阚颖. 贝伐珠单抗联合化疗对子宫内膜癌患者血清 PRL 水平及疗效的影响[J]. 基层医学论坛, 2023, 27(1): 29-31.
- [3] Lheureux, S., Braunstein, M. and Oza, A.M. (2019) Epithelial Ovarian Cancer: Evolution of Management in the Era of Precision Medicine. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 69, 280-304. <https://doi.org/10.3322/caac.21559>

-
- [4] Jiang, Y., Sun, X., Kong, B., *et al.* (2018) Antiangiogenesis Therapy in Ovarian Cancer Patients: An Updated Meta-Analysis for 15 Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore)*, **97**, e11920. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011920>
- [5] 杨红耀, 郭哲, 张欣贺. Piezo1、VEGF 在上皮性卵巢癌组织中的表达及与其临床病理特征相关性分析[J]. 实用癌症杂志, 2023, 38(4): 558-561.
- [6] 闫佳乐, 肖天龄, 李娜, 王娅丹, 尚美芳. 靶向治疗在卵巢癌中的研究进展[J]. 癌症进展, 2022, 20(14): 1428-1433.
- [7] 铁璐, 张梦泽, 陈锦文, 胡健. 抗血管生成药物作用机制研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2016, 30(10): 1120-1124.
- [8] Burger, R.A., Brady, M.F., Bookman, M.A., *et al.* (2011) Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *The New England Journal of Medicine*, **365**, 2473-2483. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104390>
- [9] 胡大勇, 丁乐, 黄文琴, 刘波, 彭涛, 王蕾, 杜清瑞. 体腔热灌注化疗与贝伐珠单抗治疗卵巢癌腹腔积液的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2022, 29(3): 320-323.
- [10] Yu, J., Zhao, Y., Liu, C., *et al.* (2020) Synergistic Anti-Tumor Effect of Paclitaxel and miR-34a Combined with Ultrasound Microbubbles on Cervical Cancer *in Vivo* and *in Vitro*. *Clinical and Translational Oncology*, **22**, 60-69. <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02131-w>
- [11] 张国伟, 程瑞瑞, 张福瑞, 等. PD-L 基因遗传变异对接受铂类药物为基础辅助化疗的非小细胞肺癌患者的预后影响[J]. 中华医学杂志, 2020(34): 2682-2688.
- [12] 徐光, 邝恒幸. 贝伐珠单抗联合 TP 化疗方案对晚期肺癌治疗效果及对免疫功能的影响[J]. 黑龙江医药, 2024, 37(1): 116-118.