

贝伐单抗联合白蛋白结合型紫杉醇治疗复发性卵巢癌疗效观察

柯传庆¹, 付慧英¹, 罗光敏², 陈文玲^{1*}, 彭恩兰¹, 李苑¹, 熊颢¹

¹联勤保障部队第九〇八医院, 江西 南昌

²贵州省黔西南州兴仁市人民医院, 贵州 兴仁

收稿日期: 2022年4月27日; 录用日期: 2022年5月21日; 发布日期: 2022年5月31日

摘要

目的: 探讨贝伐单抗联合白蛋白结合型紫杉醇治疗复发性卵巢癌临床疗效和安全性。方法: 回顾性分析我院32例复发性卵巢癌经贝伐单抗联合白蛋白结合型紫杉醇治疗的临床资料, 总结近期疗效和观察不良反应。结果: 肿瘤控制总有效率46.9%, 获益率75.0%; 降低血清肿瘤标志物表达水平有效率53.1%; 临床症状缓解率50.0%; 不良反应按系统大致归类, 以皮疹发生率最高、达84.2%, 其次是消化道反应68.8%、继发高血压65.6%, 蛋白尿和肝功能损害相对低, 仅21.9%、18.8%, 无出血和胃肠穿孔及血栓性事件。结论: 贝伐单抗联合白蛋白结合型紫杉醇治疗复发性卵巢癌在控制肿瘤发展、降低血清肿瘤标志物表达水平、缓解临床症状等方面效果良好, 不良反应发生率偏高但可耐受, 对症处理可减轻, 无严重不良事件, 安全可行。

关键词

复发性卵巢癌, 贝伐单抗, 白蛋白结合型紫杉醇

Efficacy of Bevacizumab Combined with Albumin-Bound Paclitaxel in the Treatment Recurrent of Ovarian Cancer

Chuanqing Ke¹, Huiying Fu¹, Guangming Luo², Wenling Chen^{1*}, Enlan Peng¹, Yuan Li¹, Xie Xiong¹

¹The 908th Hospital of the Joint Logistic Support Force of the People's Liberation Army, Nanchang Jiangxi

²Xingren People's Hospital, Qianxinan Prefecture, Xingren Guizhou

Received: Apr. 27th, 2022; accepted: May 21st, 2022; published: May 31st, 2022

*通讯作者。

文章引用: 柯传庆, 付慧英, 罗光敏, 陈文玲, 彭恩兰, 李苑, 熊颢. 贝伐单抗联合白蛋白结合型紫杉醇治疗复发性卵巢癌疗效观察[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 4929-4933. DOI: 10.12677/acm.2022.125715

Abstract

Objective: To investigate the clinical efficacy and safety of bevacizumab combined with albumin-bound paclitaxel in the treatment of recurrent ovarian cancer. **Method:** The clinical data of 32 cases of recurrent ovarian cancer treated with bevacizumab combined with albumin-binding paclitaxel in our hospital were retrospectively analyzed. We summarize the short-term curative effect and observe the adverse reactions. **Result:** The total effective rate of tumor control was 46.9% and the benefit rate was 75.0%. The effective rate of reducing serum tumor marker expression level was 53.1%. The remission rate of clinical symptoms was 50.0%. The adverse reactions were generally classified according to the system. The incidence of rash was the highest (84.2%), followed by digestive tract reaction (68.8%), secondary hypertension (65.6%), proteinuria and liver function impairment were relatively low (21.9% and 18.8%), and there was no bleeding or thrombosis caused by gastrointestinal perforation. **Conclusion:** In the treatment of recurrent ovarian cancer, bevacizumab combined with albumin-binding paclitaxel has a good effect in controlling tumor development, reducing the expression level of serum tumor markers, and alleviating clinical symptoms. The incidence of adverse reactions is high and tolerable, and symptomatic treatment can be alleviated. There are no serious adverse events, and it is safe and feasible.

Keywords

Recurrent Ovarian Cancer, Bevacizumab, Albumin Binding Paclitaxel

Copyright © 2022 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

卵巢癌是女性最常见的恶性肿瘤之一，约占妇科肿瘤 20%，由于早期症状不明显且无特异性，待出现明显不适症状时病情已经发展至中晚期，大多存在肿瘤蔓延扩散、盆腔或腹腔转移，治疗以姑息性手术结合全身化疗为主的综合治疗，仅有少数能达到完全缓解，70%在 1~2 年内复发，5 年生存率约 39%，治疗不彻底性和肿瘤复发是导致病死率极高的主要原因[1]，严重威胁患者的健康和生命。我院 2018 年 3 月至 2020 年 5 月收治 32 例复发性卵巢癌，以贝伐单抗联合白蛋白结合型紫杉醇治疗，在系统性总结分析疗效时，显示该方案对控制病情发展、降低血清肿瘤标记物表达水平、缓解临床症状等方面良好效果，现报告如下。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

入组标准：① 影像检查、实验室检查、临床确诊为卵巢癌复发；② 均有手术史和组织病理学诊断依据，且前期经过含铂类药物方案规范化疗；③ 无肝肾功能和凝血功能障碍、无出血倾向、无严重心肺疾患；④ KPS 评分大于 70 分，基本可耐受化疗，预计生存期大于 3 个月或以上。入组 32 例，年龄 34~67 岁，中位年龄 54 岁；病理类型浆液性腺癌 17 例、粘液性腺癌 8 例、子宫内膜样癌 5 例、未分化癌 2 例；9 例合并腹水和肺转移；血清肿瘤标记物 CA125、CEA、CA199、AFP 表达水平异常；半年内复发 11 例、

半年后复发 21 例。排除标准：① 初治病例；② 前期经联合治疗肿瘤未控者。

2.2. 治疗方法

贝伐单抗(上海罗氏公司)剂量为 6~8 mg/kg VD、白蛋白结合型紫杉醇(美国阿博利斯公司) 260 mg/m² VD, 剂量视个体差异适当调整, 21 天 1 周期, 化疗前作相应处理, 以司琼类药物对抗胃肠道反应, 2 周期后(第 3 周期化疗前)复查影像和血清肿瘤标记物及结合临床评价疗效。

2.3. 观察指标

观察影像检查、血清肿瘤标记物(CA125、CEA、CA199、AFP)表达水平、临床表现、不良反应; 影像按 RECIST 疗效判断标准: 完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD), 近期总有效率 CR + PR, 获益率 CR + PR + SD; 血清肿瘤标记物表达水平以 CA125 为准, CR: CA125 恢复正常, PR: CA125 下降幅度超过 50%, SD: CA125 下降未达 50%或上升未超过 25%, PD: CA125 上升超过 25%; 临床表现以症状和 KPS 评分变化为主, 缓解: 症状减轻和 KPS 评分上升, 稳定: 症状和 KPS 评分无明显变化, 加重: 症状加重和 KPS 评分下降; 不良反应表现不一, 实际发生按系统大致归类统计。

3. 结果

3.1. 疗效

实体瘤影像复查 CR 0 例(0%)、PR 15 例(46.9%)、SD 9 例(28.1%)、PD 8 例(25.0%), 总有效率 46.9%, 获益率 75.0%; 血清肿瘤标记物表达水平: CR 0 例、PR 17 例(53.1%)、SD 8 例(25.0%)、PD 7 例(21.9%), 获益率 78.1%; 临床症状缓解 16 例(50.0%)、稳定 10 例(31.3%)、加重 6 例(18.8%), 获益率 81.3%, 本组无 1 例 CR, 总有效率即 PR 率。因本组系回顾性总结观察, 无对照分析, 所有数据未进行统计学处理。

3.2. 不良反应

皮疹 27 例(84.4%)、胃肠道反应 22 例(68.8%)、继发高血压 21 例(65.6%)、骨髓抑制 13 例(40.6%)、蛋白尿 7 例(21.9%)、肝功能损害 6 例(18.8%), 周围神经炎 4 例、12.5%, 无出血、胃肠穿孔、血栓性事件。

4. 讨论

卵巢癌是女性常见的恶性肿瘤, 发病率居妇科肿瘤第二, 死亡率第一, 严重威胁女性的健康和生命, 5 年生存率仅 39% [2]。早期无明显症状, 待确诊时已属中晚期, 尽管经过新辅助化疗加肿瘤减灭术及术后强力化疗, 但仅有少数病例能达到近期治愈, 约 70% 病例在 1~2 年内复发[3] [4], 且复发后 25% 患者易发生铂类耐药, 后期治疗难度更大。半年后复发者可继续原方案, 也可调整方案; 半年内复发者须更换方案, 由于前期反复抗肿瘤治疗, 患者体力状况和耐受状况都有不同程度下降, 选择既要有疗效又能耐受的化疗方案, 需要根据临床经验综合考虑。本组 32 例均系复发性卵巢癌, 以贝伐单抗联合白蛋白结合型紫杉醇治疗, 回顾性分析总结临床数据, 结果无 CR, 15 例肿瘤有所控制、腹水吸收, 达到 PR, 近期总有效率 46.9%, 获益率 75.0%, 与文献报告相似[5]; 血清肿瘤标记物表达水平降低有效率 53.1%; 临床症状缓解率 50.0%; 3 例最长生存期 19 个月, 1 例最短 5 个月, 多数在 11~18 个月死亡。

肿瘤生长均依赖肿瘤血管的外扩和肿瘤血管的供养, 大量新生血管形成是肿瘤生长的基础, 阻断和抑制血管形成是控制肿瘤发展最有效手段之一, 血管形成与血管内皮细胞和血管内皮生长因子(VEGF)密切相关, 相关研究显示肿瘤患者体内 VEGF 呈高表达[6], 贝伐单抗是临床常用的抗血管生成靶向药物,

它是一种重组人源化单克隆抗体,属于 VEGF 抑制剂,作用机制是以 VEGF 为靶点,通过与 VEGF 特异性结合,抑制 VEGF,从而抑制肿瘤血管形成,达到抑制肿瘤生长目的[7];还可使肿瘤组织血管结构正常化,促进化疗药物有效地达到肿瘤组织[8][9],从而提高疗效,最早用于结直肠癌,现临床已广泛应用于各种肿瘤,近年对妇科肿瘤尤其是卵巢恶性肿瘤显示出较好疗效,总有效率可达 85.0%以上[10][11],2014 年美国 FDA 批准用于铂耐药复发性卵巢癌的治疗,可提高客观反应率[8]。紫杉醇是红豆杉中提取的植物类抗肿瘤药物,抗癌谱非常广[12][13],在体内促进微管蛋白二聚体的组合,阻止其分解从而达到稳定微管的效果,有效抑制肿瘤细胞有丝分裂期间微管网的功能,影响肿瘤细胞的分裂。在卵巢癌初治和复发后治疗中都具有较好的疗效,联合化疗临床缓解率可达 79.2%,甚至更高[14][15]。由于紫杉醇几乎不溶解于水,必须借助聚氧乙基蓖麻和无水乙醇助溶,易致严重超敏反应。白蛋白结合型紫杉醇采用纳米技术将紫杉醇与人血白蛋白结合,制成微小颗粒,利用肿瘤细胞摄取营养的生物机制和纳米蛋白技术平台,与血管内皮表面白蛋白结合,将药物聚集在肿瘤组织定点释放,提高肿瘤间质中药物浓度,增加抗肿瘤活性[16][17],较普通紫杉醇更强,有效率达 76.7% [18][19]。贝伐单抗联合白蛋白结合型紫杉醇治疗复发性卵巢癌,可恢复铂类耐药化疗敏感性,有效地控制肿瘤,降低血清炎症因子的异常表达,缓解临床症状,对改善生活质量延长生存期具有一定的影响。不良反应皮疹发生率 84.4%、胃肠道反应 68.8%、继发高血压 65.6%,骨髓抑制、肝功能损害、蛋白尿、周围神经炎等发生率各不相同,皆为靶向药物和化疗药物共性反应,经对症处理可减轻,均能耐受,本组无出血、胃肠穿孔、血栓性事件等严重不良反应,远期疗效生存期和无进展生存期尚需进一步观察和总结,可以推测临床不同程度缓解必将进一步延长生存。

基金项目

江西省卫生健康委科技计划项目(编号 SKJP22021940)。

参考文献

- [1] Wilson, M.K., Mercieca-Bebber, R. and Friedlander, M. (2018) A practical Guide to Understanding, Using and Including Patient Reported Outcomes in Clinical Trials in Ovarian cancer. *Journal of Gynecologic Oncology*, **29**, Article No. e81. <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e81>
- [2] Miyamae, Y., Shimizu, H., Naganuma, A., Aiba, M., Tanaka, T., Ogawa, T., *et al.* (2016) A Case of Rectal Neuroendocrine Carcinoma with Metachronous Liver Metastasis Treated with Multimodality Therapy. *Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy*, **43**, 1009-1013.
- [3] 黄少江. 贝伐单抗联合新辅助化疗治疗晚期卵巢癌临床效果分析[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2017, 9(6): 109-112.
- [4] Weiderpass, E. and Tyczynski, J.E. (2015) Epidemiology of Patients with Ovarian Cancer with and without a *BRCA1/2* Mutation. *Molecular Diagnosis & Therapy*, **19**, 351-364. <https://doi.org/10.1007/s40291-015-0168-x>
- [5] 刘宏侠, 李万斌, 韩树斋. 贝伐单抗联合化疗治疗复发性卵巢癌的疗效分析[J]. 癌症杂志, 2018, 16(14): 1790-1793.
- [6] Jayson, G.C., Kerbel, R., Ellis, L.M. and Harris, A.L. (2016) Antiangiogenic Therapy in Oncology: Current Status and Future Directions. *Lancet*, **388**, 518-529. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01088-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01088-0)
- [7] Wang, J., Chen, J., Guo, Y., Wang, B. and Chu, H. (2017) Strategies Targeting Angiogenesis in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncotarget*, **8**, 53854-53872. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17957>
- [8] 张洁. 抗血管生成药物联合化疗在复发性卵巢癌治疗中的研究进展[J]. 国妇产科学杂志, 2016, 43(1): 70-74.
- [9] Bhagat, P.R., Agrawal, K.U. and Tandel, D. (2016) Study of the Effect of Injection Bevacizumab through Various Routes in Neovascular Glaucoma. *Journal of Current Glaucoma Practice*, **10**, 39-48. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10008-1200>
- [10] 马小莲, 郑德友, 何吉庆. 贝伐单抗注射液联合紫杉醇注射液和顺铂注射液治疗卵巢癌的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(23): 2697-2699+2703.

-
- [11] 郜晓, 宋丽丽, 朱凯, 陈洁. 贝伐单抗联合白蛋白结合型紫杉醇治疗铂类耐药的复发性卵巢癌的临床效果观察[J]. 中国综合临床, 2018, 34(3): 209-214.
- [12] 温娜, 边立华, 龚静, 孟元光. 白蛋白结合型紫杉醇与紫杉醇脂质体治疗晚期和复发子宫颈癌患者的临床疗效对照研究[J]. 实用妇科杂志, 2018, 34(12): 935-938.
- [13] 谢宝芬, 潘柏良. 紫杉醇的药理与临床研究进展[J]. 中国药业, 2008, 17(15): 76-78.
- [14] 汪玲莉. 紫杉醇注射液联合顺铂注射液治疗晚期卵巢癌的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(17): 2039-2041.
- [15] 李常虹, 章小娟, 谢曼, 黄翎. 紫杉醇联合奈达铂治疗晚期卵巢癌患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(18): 2036-2039.
- [16] 程海荣, 关慧, 陈杰. 白蛋白结合型紫杉醇与紫杉醇脂质体治疗复发性卵巢癌近期疗效与安全性分析[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(3): 229-232.
- [17] Chakravarthi, S.S., De, S., Miller, D.W. and Robinson, D.H. (2010) Comparison of Antitumor Efficacy of Paclitaxel Delivered in Nano and Microparticles. *International Journal of Pharmaceutics*, **383**, 37-44. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.09.004>
- [18] Hosein, P.J., De Lima Lones Jr., G., Pastorini, V.H., Gomez, C., Macintyre, J., Zayas, G., *et al.* (2013) A Phase II Trial of Nab-Paclitaxel as Second-Line Therapy in Patients with Advanced Pancreatic. *American Journal of Clinical Oncology*, **36**, 151-156. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e3182436e8c>
- [19] 思美丽, 吴文湘. 白蛋白结合型紫杉醇与紫杉醇脂质体治疗复发性卵巢癌的临床研究[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(3): 507-509.