

中图分类号: R969.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2025)06-0095-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2025.06.020



贝伐珠单抗用于卵巢癌并腹腔积液患者腹腔热灌注化疗效果评价*

许倩, 朱竞婧, 王黎[△]

(中南大学湘雅医学院附属常德医院·湖南省常德市第一人民医院, 湖南 常德 415003)

摘要:目的 探讨贝伐珠单抗用于卵巢癌并腹腔积液患者腹腔热灌注化疗(HIPEC)的临床疗效。方法 选取医院2019年8月至2023年8月收治的卵巢癌并腹腔积液患者86例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各43例。两组患者均接受细胞减灭术联合术中TP方案(顺铂+紫杉醇)行HIPEC治疗,观察组患者在HIPEC中加用贝伐珠单抗,且两组均于术后3周内接受6周期(21d为1周期)TP方案(奥沙利铂+紫杉醇)辅助化疗。结果 观察组疾病控制率为83.72%,显著高于对照组的62.79%($P < 0.05$);观察组与对照组客观缓解率相当(58.14% vs 46.51%, $P > 0.05$)。观察组患者治疗后的血清人附睾蛋白4、糖类抗原125和血管内皮生长因子水平均显著低于对照组($P < 0.05$)。观察组患者无进展生存期为30.48个月[95%CI(26.859, 34.103)],显著长于对照组的22.99个月[95%CI(19.432, 26.546)]($P < 0.05$)。两组不良反应均仅I级、II级,不良反应总发生率比较无显著差异($P > 0.05$)。结论 贝伐珠单抗用于卵巢癌并腹腔积液患者腹腔热灌注治疗,可有效降低患者血清肿瘤标志物表达水平,延长患者无进展生存期,且总体耐受性良好,不良反应可控。

关键词: 卵巢癌;腹腔积液;腹腔热灌注化疗;贝伐珠单抗;肿瘤标志物;TP方案

Evaluation of the Efficacy of Intraperitoneal Hyperthermic Perfusion Chemotherapy with Bevacizumab in Ovarian Cancer Patients with Ascites

XU Qian, ZHU Jingjing, WANG Li

(Changde Hospital Affiliated to Xiangya School of Medicine, Central South University · The First People's Hospital of Changde, Changde, Hunan, China 415003)

Abstract: Objective To evaluate the clinical efficacy of bevacizumab in intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy (HIPEC) for ovarian cancer patients with ascites. **Methods** A total of 86 patients with ovarian cancer and ascites who were admitted to the hospital from August 2019 to August 2023 were selected and randomly divided into an observation group ($n = 43$) and a control group ($n = 43$) using a random number table. Both groups underwent cytoreductive surgery combined with intraoperative HIPEC using the TP regimen (cisplatin + paclitaxel). The observation group additionally received bevacizumab during

*基金项目:湖南省常德市应用基础研究和临床医学研究类子项目[常科函[2020]75号]。

第一作者:许倩,女,土家族,硕士,主治医师,研究方向为妇科肿瘤及妇科内分泌学,(电子信箱)xuqian2200@163.com。

[△]通信作者:王黎,女,汉族,硕士,主任医师,研究方向为妇科肿瘤学,(电子信箱)234429620@qq.com。

- [18] 田师鹏,安慧,陈淑霞,等. 维立西呱在心力衰竭中的研究进展[J]. 心血管病学进展,2023,44(7):602-606.
- [19] COATS AJS, TOLPPANEN H. Drug Treatment of Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Defining the Role of Vericiguat[J]. Drugs, 2021, 81(14):1599-1604.
- [20] 杨晓利,瞿惠燕,戎靖枫,等. 慢性心力衰竭病人血清半乳糖凝集素-3、炎症反应与心功能及MACE的相关性分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2023,21(4):703-706.
- [21] 孙红春,李敬,高茜,等. 沙库巴曲缬沙坦和托伐普坦对慢性心力衰竭急性发作患者炎症指标的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2023,25(5):469-472.
- [22] ZHANG Y. Diagnostic value of echocardiography combined with serum C-reactive protein level in chronic heart failure[J]. J Cardiothorac Surg, 2023, 18(1):94.
- [23] KLIMCZAK - TOMANIAK D, DE BAKKER M, BOUWENS E, et al. Dynamic personalized risk prediction in chronic heart failure patients: a longitudinal, clinical investigation of 92 biomarkers (Bio-SHIFT study)[J]. Sci Rep, 2022, 12(1):2795.
- [24] 路轶晴,段雯婷. 血清IL-1、IL-6、CA125、BNP及hsCRP水平用于评估慢性心力衰竭的临床价值[J]. 贵州医科大学学报, 2021, 46(1):115-119.
- [25] 丁梦影,种莹. 慢性心力衰竭不同心功能分级患者hs-cTnT与心肌纤维化指标变化[J]. 川北医学院学报, 2023, 38(2):245-248.
- [26] 宋爱新,王璐,张媛媛. 黄芪甲苷通过TGF- β 1/Smad3信号通路对慢性心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡的影响及机制研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(10):1645-1651.
- [27] 刘豪,高毅娜,关玲霞. 血清微小核糖核酸-30a及结缔组织生长因子对慢性心力衰竭患者心室重构及预后的关系[J]. 心肺血管病杂志, 2021, 40(5):410-415.
- [28] SEPEHRVAND N, ISLAM S, DOVER DC, et al. Epidemiology of Worsening Heart Failure in a Population-based Cohort from Alberta, Canada: Evaluating Eligibility for Treatment With Vericiguat[J]. J Card Fail, 2022, 28(8):1298-1308.

(收稿日期:2023-12-04;修回日期:2024-11-03)

HIPEC. Both groups received postoperative adjuvant chemotherapy with the TP regimen (oxaliplatin + paclitaxel) for six cycles (21 days per cycle) within three weeks after surgery. **Results** The disease control rate in the observation group was 83.72%, significantly higher than 62.79% in the control group ($P < 0.05$). The objective response rate was comparable between the observation and control groups (58.14% vs. 46.51%, $P > 0.05$). After treatment, serum levels of human epididymis protein 4, carbohydrate antigen 125, and vascular endothelial growth factor were significantly lower in the observation group than in the control group ($P < 0.05$). The progression - free survival (PFS) in the observation group was 30.48 months [95% CI (26.859, 34.103)], significantly longer than 22.99 months in the control group [95% CI (19.432, 26.546)] ($P < 0.05$). Both groups experienced only grade I - II adverse reactions, with no significant difference in the overall incidence of adverse reactions ($P > 0.05$). **Conclusion** Bevacizumab in HIPEC for ovarian cancer patients with ascites effectively reduces serum tumor marker levels, prolongs progression - free survival, and demonstrates good overall tolerability with controllable adverse reactions.

Key words: ovarian cancer; ascites; intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy; bevacizumab; tumor markers; TP regimen

卵巢癌是临床常见的生殖器官肿瘤疾病, 确诊时多数患者已发生广泛腹膜播散^[1]。腹腔积液是中晚期卵巢癌患者常见并发症, 其发生与液体分泌量增加有关, 导致腹部压痛、呼吸困难、运动障碍等症状出现, 严重影响患者生命质量^[2]。腹腔热灌注化疗(HIPEC)可通过热效应、治疗过程中液体流动及延缓化学治疗(简称化疗)药物代谢等作用机制提高化疗药物对肿瘤细胞的杀伤效应, 在防治恶性肿瘤的腹膜种植方面具有良好效果, 尤其对于恶性腹腔积液的控制具有独特的优势^[3]。贝伐珠单抗可阻断促血管生成因子与受体的结合, 发挥抑制新生血管生成、肿瘤细胞生长和介导恶性腹腔积液形成的作用, 是肿瘤抗血管靶向治疗的代表^[4]。有研究报道了贝伐珠单抗腹腔内治疗可提高卵巢癌的临床疗效^[5]。但合并腹腔积液的卵巢癌患者能否从贝伐珠单抗腹腔内治疗获益有待进一步证实。为此, 本研究中以卵巢癌并腹腔积液患者为对象, 在患者HIPEC中联合应用贝伐珠单抗腹腔灌注治疗, 分析贝伐珠单抗的应用效果, 旨在为卵巢癌合并腹腔积液的临床治疗提供更多参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合卵巢癌临床诊断标准, 并经病理检查确诊; TNM分期为III - IV分期; 经超声、腹腔积液细胞学检查明确存在腹腔积液, 且积液量为中等及以上; 行初治肿瘤细胞减灭术(CRS)治疗; 卡式生活质量评分 > 50分; 年龄20 ~ 75岁。本研究经医院医学伦理委员会批准, 符合赫尔辛基宣言。患者或家属签署知情同意书。

排除标准:远处转移过广泛的腹膜后淋巴转移; 小肠系膜中重度挛缩; 免疫系统疾病、重要脏器衰竭; 精神类疾病; 对本研究拟用药物过敏。

病例选择与分组:选取医院2019年8月至2023年8月收治的卵巢癌并腹腔积液患者86例, 按随机数字表法分为观察组和对照组, 各43例。两组患者一般临床资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较[例(%), $n = 43$]

Tab. 1 Comparison of general clinical data between the two groups [case (%), $n = 43$]

组别	年龄 ($\bar{X} \pm s$, 岁)	体质指数 ($\bar{X} \pm s$, kg/m ²)	家族史 [例(%)]	TNM分期 [III期/IV期, 例(%)]	病理类型[例(%)]		
					浆液性癌	黏液性癌	透明细胞癌
观察组	53.45 ± 4.28	22.28 ± 1.49	11(25.58)	24(55.81)/19(44.19)	30(69.77)	8(18.60)	5(11.63)
对照组	54.67 ± 4.45	21.89 ± 1.46	9(20.93)	26(60.47)/17(39.53)	32(74.42)	6(13.95)	5(11.63)
t/χ^2 值	1.296	1.226	0.261	0.191	0.350		
P 值	0.199	0.224	0.610	0.662	0.839		

1.2 方法

两组患者均于术前接受影像学检查、血清学检查、腹腔镜探查及腹水脱落细胞学检查, 由同一组手术团队行CRS, 切除原发肿瘤、转移灶, 必要时行全腹膜剥除术或切除受侵组织器官; 以细胞减灭程度(CC)评分评估手术效果, ≥ 2 分视为是细胞减灭程度不完全。CRS完成后以体腔热灌注机进行HIPEC, 采用TP方案化疗, 具体为注射用顺铂(齐鲁制药有限公司, 国药准字H37021356, 规格为每支30 mg)70 mg/m², 注射用紫杉醇(江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字H20183378, 规格为每支100 mg)100 mg/m²; 化疗药物加入3 000 mL 0.9%氯化钠注射液中, 预热灌注液至恒温43 °C, 以0.4 L/min的循环速率持续灌注60 min。顺铂灌注完成后将灌注液排出腹腔, 进行紫杉醇灌注, 每种药物灌注化疗时间为30 ~ 45 min, 总化疗时间为60 ~ 90 min; HIPEC完成后以2 000 mL温热0.9%氯化钠注射液冲洗腹腔, 留置腹腔引流管, 关腹, 术后送重病监护室。观察组患者HIPEC中将贝伐珠单抗(齐鲁制药有限公司, 国药准字S20190040, 规格为每支100 mg:4 mL)5 mg/kg加入3 000 mL 0.9%氯化钠注射液中。两组患者均于术后3周内病情恢复后, 完成6周期(21 d为1个周期)辅助化疗, 采用TP方案: 奥沙利铂注射液(齐鲁制药有限公司, 国药准字H20203218, 规格为每支40 mL: 0.2 g)130 mg/m² + 注射用紫杉醇135 ~ 175 mg/m²。

1.3 观察指标及疗效判定标准

血清肿瘤标志物: 分别于治疗前后(辅助化疗第

1周期化疗后)取患者空腹静脉血5 mL,离心,取上清液;采用酶联免疫吸附法检测人附睾蛋白4(HE4)、血管内皮生长因子(VEGF)水平;采用化学发光免疫分析法检测糖类抗原125(CA125)水平。均严格按试剂盒说明书操作。

近期疗效^[6]:完全缓解(CR),所有可测病灶全部消失,维持时间 ≥ 4 周;部分缓解(PR),病灶最大径之和减少 $\geq 50\%$,维持时间 ≥ 4 周;疾病稳定(SD),介于PR、疾病进展(PD)之间;PD,病灶单径增加 $\geq 25\%$ 。客观缓解(OR) = CR + PR,疾病控制(DC) = CR + PR + SD。

远期疗效:术后2年内每3个月对患者进行门诊及电话随访1次,2年后每6个月随访1次,随访内容包括影像学检查、血清肿瘤标志物、生存状态等,记录患者无进展生存期(PFS);末次随访时间为2023年12月31日。

安全性:记录治疗期间患者不良反应发生情况,并进行分级^[7]。

1.4 统计学处理

采用SPSS 24.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;以Kaplan - Meier法进行生存分析,Log rank检验比较组间差异。检验水准 $\alpha = 0.05, P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。共76例患者完成随访,随访率为88.37%。患者中位随访时间为31.7(5.0, 40.0)个月。观察组患者PFS为30.48个月[95%CI(26.859, 34.103)],对照组PFS为22.99个月[95%CI(19.432, 26.546)],组间比较,差异有统计学意义(Log Rank = 11.326, $P < 0.001$)。详见图1。

表2 两组患者近期疗效比较[例(%)]

Tab.2 Comparison of overall treatment efficacy between the two groups [case (%)]

组别	CR	PR	SD	PD	OR	DC
观察组(n=41)	14(32.56)	11(25.58)	11(25.58)	5(11.63)	25(58.14)	36(83.72)
对照组(n=37)	11(25.58)	9(20.93)	7(16.28)	10(23.26)	20(46.51)	27(62.79)
χ^2 值					1.165	4.807
P值					0.280	0.028

3 讨论

卵巢癌患者5年生存率低于30%,复发率达70%,是女性常见的恶性肿瘤^[8]。受肿瘤细胞播散方式的影响,中晚期卵巢癌患者常合并腹腔积液,控制腹腔积液的形成对于延长患者生存时间意义重大。尽管部分患者可通过手术、化疗等传统治疗方法实现临床完全缓解,但总体获益率较低^[9]。

结果显示,在HIPEC中加用贝伐珠单抗治疗具有

表3 两组患者血清肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s, n = 43$)

Tab.3 Comparison of serum tumor marker levels between the two groups ($\bar{x} \pm s, n = 43$)

组别	HE4(pmol/L)		CA125(U/mL)		VEGF(pg/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=41)	196.37 \pm 30.48	81.49 \pm 15.34 [*]	262.81 \pm 27.29	105.46 \pm 9.57 [*]	76.82 \pm 8.37	36.25 \pm 5.71 [*]
对照组(n=37)	201.35 \pm 35.62	98.72 \pm 20.33 [*]	264.59 \pm 28.47	118.43 \pm 20.22 [*]	74.49 \pm 9.13	40.49 \pm 6.36 [*]
t值	0.797	4.436	0.296	3.022	1.234	3.253
P值	0.427	<0.001	0.768	0.003	0.221	0.002

注:与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$ 。

Note: Compared with those before treatment in this group, ^{*} $P < 0.05$.

表4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab.4 Comparison of adverse reactions between the two groups during treatment [case (%)]

不良反应	观察组(n=41)		对照组(n=37)		
	I级	II级	I级	II级	
血液毒性反应	白细胞减少	2(4.65)	0(0)	1(2.33)	0(0)
	骨髓抑制	1(2.33)	1(2.33)	2(4.65)	0(0)
	血小板减少	2(4.65)	1(2.33)	1(2.33)	0(0)
	肝功能受损	1(2.33)	1(2.33)	1(2.33)	1(2.33)
非血液毒性反应	疲劳	0(0)	1(2.33)	1(2.33)	1(2.33)
	恶心呕吐	4(9.30)	0(0)	2(4.65)	1(2.33)
合计	合计	10(23.26)	4(9.30)	8(18.60)	3(6.98)

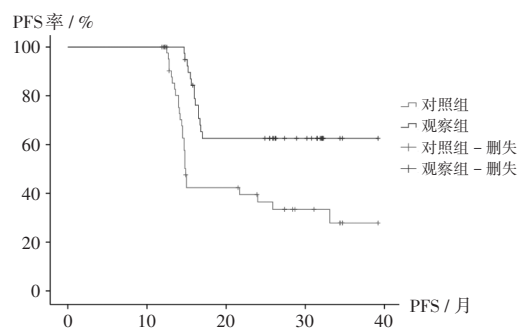


图1 两组患者生存质量比较

Fig.1 Comparison of quality of life between the two groups

良好的近期疗效,具体表现为观察组患者的DCR高于对照组。HIPEC无须经过血浆-腹膜屏障,可使肿瘤细胞持续暴露于高浓度化疗药物,加快肿瘤细胞坏死进程。此外,HIPEC可提高肿瘤细胞对于热疗的敏感度和化疗药物的细胞毒性作用,与化疗发挥协同增效作用^[10]。实体肿瘤的生长依赖于新血管的生成,贝伐珠单抗可与内源性VEGF竞争性结合,阻断胞内下游信号转导,抑制新生血管形成,并改善肿瘤免疫微环境,促使肿瘤血管正常化,降低细胞组织间隙压,使血管通透性发生改变,增加到达肿瘤细胞的化疗药物浓度,不仅对实体肿瘤有效,在抑制腹腔积液方面也具有良好效果^[11]。孙桢等^[12]研究发现,贝伐珠单抗灌注治疗可提

高恶性肿瘤发腹腔积液的总体疗效,有助于患者临床症状的缓解。

血清CA125、HE4水平变化与肿瘤细胞播散密切相关;VEGF参与了肿瘤新生血管与腹腔积液的形成过程,是评估局部血管生成的重要指标^[13]。本研究中,观察组患者治疗后的血清HE4、CA125、VEGF水平均明显低于对照组,提示HIPEC中应用贝伐珠单抗能更好地抑制肿瘤相关蛋白表达与新生血管形成。胡大勇等^[14]研究发现,卵巢癌腹腔积液患者接受贝伐珠单抗与体腔热灌注化疗后,VEGF和CECs下降水平显著高于单一体腔热灌注化疗者,认为贝伐珠单抗的应用可进一步增加肿瘤细胞中化疗药物浓度,与化疗药物协同阻止腹腔积液的形成与蓄积。患者的生存分析结果显示,与对照组比较,观察组患者的PFS更长,进一步表明贝伐珠单抗可提高卵巢癌腹腔积液患者HIPEC治疗的有效性。TAO等^[15]研究发现,贝伐珠单抗可延长HIPEC患者的PFS,积液量也明显减少。考虑与贝伐珠单抗可降低肿瘤标记物、VEGF水平,减少腹腔积液形成有关^[16]。

分析两组不良反应发生情况可知,两组患者白细胞减少等不良反应较轻微;总发生率相当,表明贝伐珠单抗的应用不会明显增加不良反应,患者总体耐受性良好。一项有关贝伐单抗联合HIPEC治疗卵巢癌腹腔积液的有效性和安全性研究^[17]发现,联合治疗期间,患者的不良反应总发生率为33.87%,与HIPEC患者比较无明显差异。

综上所述,贝伐珠单抗用于卵巢癌并腹腔积液患者的HIPEC,可获得良好的近期疗效,患者血清HE4、CA125、VEGF表达水平明显下降,PFS得到显著改善,安全性与耐受性较高。本研究不足之处在于仅为单中心研究,纳入病例数较少,研究数据可能存在选择偏倚,有待后续研究修正。

参考文献

- [1] 毛爱荣,李战飞,袁晓雁,等. 血清糖类抗原125联合人附睾蛋白4检测在上皮性卵巢癌病情评估、预后生存预测中的应用研究[J]. 实用医院临床杂志,2021,18(5):78-82.
- [2] ALMEIDA - NUNES DL, MENDES - FRIAS A, SILVESTRE R, et al. Immune Tumor Microenvironment in Ovarian Cancer Ascites[J]. Int J Mol Sci, 2022,23(18):10692.
- [3] 安松林,张凯,姬忠贺,等. 肿瘤细胞减灭术联合腹腔热灌注化疗治疗结直肠癌腹膜癌膜的疗效[J]. 中华肿瘤杂志, 2021,43(12):1298-1303.
- [4] SJOQUIST KM, ESPINOZA D, MILESHKIN L, et al. REZOLVE (ANZGOG - 1101): A phase 2 trial of intraperitoneal bevacizumab to treat symptomatic ascites in patients with chemotherapy-resistant, epithelial ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2021, 161(2):374-381.
- [5] 李小峰,孙新宇,郝光军,等. 腹腔内贝伐珠单抗辅助卵巢癌术后化疗对患者血清AFP、VEGF、TGF- β_1 、MIF的影响[J]. 现代生物医学进展,2022,22(2):379-382.
- [6] EDELINE J, BOUCHER E, YAN R, et al. Comparison of tumor response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 2011, 118(1): 147-156.
- [7] ZHAO Y, XIE N, LI W, et al. Real - world effectiveness of eribulin in heavily pretreated patients with metastatic breast cancer in China: a multicenter retrospective study[J]. Ther Adv Med Oncol, 2021, 13(9):17588359211030210.
- [8] 郭崇真,曲连悦,杜荣蓉,等. 贝伐珠单抗治疗卵巢癌的研究进展[J]. 中国新药杂志,2020,29(23):2677-2682.
- [9] RICKARD BP, CONRAD C, SORRIN AJ, et al. Malignant Ascites in Ovarian Cancer: Cellular, Acellular, and Biophysical Determinants of Molecular Characteristics and Therapy Response[J]. Cancers, 2021, 13(17):4318.
- [10] 杨飞,张亚铭,周湖平,等. 局部进展期胃癌根治性手术联合腹腔热灌注化疗的安全性及近期疗效[J]. 中国普通外科杂志,2021,30(4):412-420.
- [11] 沈源明,张敏. 基于临床风险评估的奥拉帕利联合贝伐珠单抗在初诊晚期卵巢癌患者维持治疗中的疗效——PAOLA-1/ENGOT-ov25 III期临床试验报告[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2022,38(10):1051-1056.
- [12] 孙楨,李小东,李伟,等. 贝伐珠单抗联合白介素-2腹腔灌注治疗恶性腹腔积液的有效性及安全性[J]. 实用医院临床杂志,2021,18(4):170-173.
- [13] 常青,皇甫明美,刘林林. 腹腔积液在卵巢癌诊治中的研究进展[J]. 肿瘤研究与临床,2021,33(12):954-957.
- [14] 胡大勇,丁乐,黄文琴,等. 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.
- [15] TAO Y, TANG XT, LI X, et al. Comparison of Neoadjuvant Chemotherapy Efficiency in Advanced Ovarian Cancer Patients Treated With Paclitaxel Plus Carboplatin and Intraperitoneal Bevacizumab vs. Paclitaxel With Carboplatin[J]. Front Med, 2022, 9(1):807377.
- [16] JORGE S, GOFF BA, GRAY HJ, et al. Characterization of the Early Years of Bevacizumab Use for First - Line Treatment of Ovarian Cancer in the United States [J]. JCO Oncol Pract, 2021, 17(11):e1698 - e1710.
- [17] ZHANG M, BAO Y, ZHANG H, et al. Efficacy and safety of intraperitoneal bevacizumab combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of patients with ovarian cancer and peritoneal effusion and the effect on serum lncRNA H19 and VEGF levels [J]. J Obstet Gynaecol, 2023, 43(1):2204940.

(收稿日期:2024-05-27;修回日期:2024-12-03)