

贝伐单抗在卵巢癌治疗中的进展

路慧珺¹综述,唐均英^{1△},彭巧²审校

(1. 重庆医科大学第一附属医院妇科 400016; 2. 四川省成都市妇女儿童中心医院妇科 610000)

关键词:卵巢肿瘤;贝伐单抗;分子靶向治疗;血管内皮生长因子;抗肿瘤血管生成**中图分类号:**R711.75**文献标识码:**A**文章编号:**1671-8348(2014)32-4382-03

在女性生殖系统恶性肿瘤中卵巢癌占 25.0%,其预后最差,5 年生存率最低。75.0% 卵巢癌患者就诊时已是晚期,而近期文献报道卵巢癌的 5 年生存率为 42.9%,但超过 80.0% 的晚期卵巢癌患者会复发,且预后极差^[1]。近年来,随着分子生物学的进展,靶向治疗,特别是抗肿瘤血管生成药物的研发成功,给卵巢癌的治疗注入了新的活力。其中最显著的成果则是贝伐单抗。贝伐单抗是一种重组人源化的单克隆抗血管内皮生长因子抗体,该抗体通过抑制血管内皮生长因子与其受体结合,中和血管内皮生长因子的生物活性,抑制新的肿瘤血管的形成,使得其他的肿瘤脉管系统的回归,从而减缓肿瘤的生长和转移^[2]。本文将从贝伐单抗的治疗机制及临床试验的结果作一综述。

1 贝伐单抗抗卵巢癌作用机制

血管再生是肿瘤浸润和转移的 1 个重要因素。肿瘤生长到 1~2 mm 后,就需要有再生的血管为其提供营养物质,才能继续存活并生长;而卵巢癌肿瘤脉管系统往往存在结构和功能异常、渗漏、扭曲及不成熟的内皮细胞,与成熟的脉管系统的细胞相比,肿瘤的脉管细胞生长更加依赖于血管内皮生长因子。而调控血管再生的因素包括血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子和血管生成素、抑抗血管再生素(如凝血酶敏感蛋白)等。

贝伐单抗就是通过绑定和抑制血管内皮生长因子的活性,来抑制内皮细胞的增殖及新生血管的生成,从而破坏供给癌细胞营养的新生血管,以达到治疗的目的^[2-3]。此外,贝伐单抗还可以使血管正常化,使得化疗药物能够更好的进入瘤体内部,从而更有效的起到抗肿瘤作用^[4]。

2 卵巢癌传统治疗方法

目前,晚期卵巢癌患者通过手术切除联合铂类联合紫杉烷类辅助化疗来治疗。国际妇科肿瘤协会(Gynecologic Oncology Group, GOG)开展的 GOG111 试验,已证了与顺铂联合环磷酰胺化疗相比,顺铂联合紫杉醇化疗的无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)均有改善^[5]。这个试验是卵巢癌治疗史的重大变革。之后 GOG158 试验将“卡铂+紫杉醇与顺铂+紫杉醇”疗效进行了对比,证实了卡铂联合紫杉醇用药,具有毒性更低,活性更高的优点^[6]。

目前,卵巢癌化疗途径包括静脉化疗和腹腔化疗。学者就 2 种途径治疗的有效性及其安全性进行了研究。结果表明:在已行满意的肿瘤减灭术(残余肿瘤限于小于或等于 1 cm)的患者中,采用顺铂静脉化疗(75 mg/m²)和腹腔化疗组平均 OS 分别为 49.5 个月与 66.9 个月。腹腔化疗组的相对死亡危险度

(RR)为 0.71($P < 0.05$)。然而,在药物毒性方面,腹腔化疗组中相关并发症则更常见^[7]。

尽管辅助化疗已有以上进展,但卵巢癌的复发仍是个棘手的问题。大部分的卵巢癌复发患者对铂类药物存在耐药,这些患者被称为铂耐药患者。铂耐药患者需要接受非铂类药物为基础的化疗,即二线药物治疗,但目前应用二线化疗药物治疗,其化疗反应率也仅约 10%~20%^[8]。因此,目前卵巢癌的治疗仍是困扰妇产科学者的重要问题,寻求新的、有效的辅助药物成为妇产科界的研究热点。

3 贝伐单抗治疗卵巢癌

贝伐单抗是美国食品与药物管理局(FDA)首个批准的单克隆抗血管生成抗体,其在包括结直肠癌、前列腺癌、肺癌、乳腺癌等数种不同癌症的临床试验中表现出了很好的疗效,使卵巢癌铂耐药患者看到了新的曙光。

在已行的贝伐单抗治疗卵巢癌的 I~III 期临床试验中,表现出了良好的疗效。I 期实验中,在安全方面,在 10 mg/kg 的药物剂量以下,贝伐单抗没有出现剂量限制性的毒性反应,耐受性良好。II 期实验中,在有效性方面,对铂类耐药的顽固性、复发性卵巢癌患者、曾接受多种化疗方案的患者及首次发现卵巢癌患者,贝伐单抗均有较明显的临床反应效率。另外,将贝伐与其他化疗药物联合应用后,临床反应率有所提高。

近期发表的标准化疗联合贝伐单抗治疗卵巢癌的 III 期临床试验(ICON7 和 GOG218),这两项研究都联用贝伐单抗至规定的 6 个化疗疗程完成之后。ICON7 试验是由妇科恶性肿瘤协会开展的对 1 527 例初诊及接受了肿瘤减灭术(理想或不理想)后的 I~IV 期卵巢癌患者进行随机分组,实施的双盲试验^[9-10]。试验分 2 组,一组用卡铂联合紫杉醇(6 个疗程);另一组用卡铂联合紫杉醇(6 个疗程),化疗同时加用贝伐单抗(每 3 周 7.5 mg/kg)并维持其治疗,共用 12 个月。GOG218 试验是美国妇科肿瘤学组开展的对 1 873 例接受了减瘤术(满意减瘤或不满意)后的 III~IV 期卵巢癌患者进行随机分组,实施的双盲试验。试验分 3 组,一组用卡铂联合紫杉醇(6 个疗程);另一组化疗同时加用贝伐单抗(每 3 周 15 mg/kg)治疗,同样 6 疗程,后改为安慰剂维持治疗;第 3 组卡铂联合紫杉醇化疗同期加用贝伐单抗(每 3 周 15 mg/kg)并维持其治疗,共 15 个月。

CA125 升高、耐药和临床恶化被设置为该试验的观察终点,其中每一项均为卵巢癌进展的独立观察指标。

GOG218 试验结果显示,安慰剂组与治疗组的 PFS 为 10.3 : 14.1 个月。但如果仅耐药和有症状的复发被作为卵巢癌进展标志,安慰剂组 PFS 将上升至 12 个月,持续贝伐单抗治

疗组上升至 18 个月。该试验认为贝伐单抗治疗能有效治疗卵巢癌,但这个结论可能不是完全可靠,因为 GOG218 试验中的每个组的 CA125 审查的患者的数量是不同的,另外由于组间交叉大于 40%,故在 GOG218 试验中贝伐单抗的对于 OS 益处不能被精确的计算出。

ICON7 研究表明,患者接受贝伐单抗治疗的 PFS 整体优势为 2.4 个月,但是对高风险组(在 GOG218 中证实的不理想的细胞减灭术 III、IV 期患者)先前的预分析中,PFS 的差异在 10.9 个月和 15.9 个月。GOG218 试验中接受了最佳癌细胞减灭术的研究人数占 67%(25%为 IV 期),而 ICON7 试验中只有 33%。这表明,贝伐单抗的治疗效果与卵巢癌的分期密切相关。在 ICON7 试验中,有一个 OS 的中期分析,在不理想的细胞减灭术的 III、IV 期患者的子集中,接受额外贝伐单抗治疗组比单纯化疗组获益 8 个月的 OS,差异有统计学意义($HR=0.64, P=0.002$),最后一个 OS 分析,于 2013 年完成^[11]。

在 GOG218 试验和 ICON7 试验中可以看到,如果将贝伐单抗作为一线化疗治疗的一部分,持续到病情进展前,这些患者 PFS 可延长 6~8 个月。这是晚期卵巢癌治疗的一个重大进步。贝伐单抗在持续治疗结束后 10 个月,仍显示出其自身的优势。在 ICON7 中,Kaplan-Meier 曲线中有效控制组和对照组的曲线在 22 个月处交汇;GOG218 中,交叉点延后至 25 个月;故贝伐单抗维持治疗推迟 PFS($P<0.05$)。

2011 年 Cochrane 评估结果指出,贝伐单抗对一线期的卵巢癌的治疗中可推迟卵巢癌的恶化^[12]。GOG218 试验、ICON7 试验中的最新数据则指出,贝伐单抗治疗与其他化疗方式相比,对于那些行理想的细胞减灭术(即预后较好)的患者没有明显差异,但在晚期卵巢癌患者中显示了其良好的效果^[13]。

对于铂敏感复发患者,OCEANS 试验结果表明,贝伐单抗可以改前善铂敏感复发患者的 PFS(8.4 个月:12.4 个月),贝伐单抗治疗组患者 PFS 延长,差异有统计学意义($P<0.05$),但两组的 OS 差异没有统计学意义($P>0.05$)^[14]。

对于对铂类耐药的复发性卵巢癌患者,贝伐单抗同样有效。II 期临床试验表明 16%~21% 的此类患者可以得到部分缓解,27%~38% 患者 PFS 延长 6 个月^[15]。有部分回顾性分析表明,平均 57%(大约 53%~60%)铂耐药复发患者加用贝伐单抗治疗有效,平均获得了 4 个月的 PFS(10~20 个月的 OS)^[16-18]。在 2012 年进行一项针对铂耐药的卵巢癌试验(AURELIA)结果表明加用了贝伐单抗的患者 PFS 增加了 1 倍,即由 3.4 个月延长至 6.7 个月($HR=0.48$)^[19]。

4 贝伐单抗应用于卵巢癌治疗的不良反应

贝伐单抗常见的不良反应为高血压、蛋白尿、出血、静脉血管栓塞、切口愈合差及胃穿孔。

4.1 高血压 高血压是贝伐单抗治疗的最常见不良反应,有 10%~20% 的发生率。迄今公布的卵巢癌的试验证实,高血压的发病率随着贝伐单抗剂量升高而增加,且平均发病时间在贝伐单抗治疗 16 个疗程之后,这可能与药物的累积效应有关。虽然发病率很高,但通过传统的降压药,如血管紧张素转换酶抑制剂等治疗后可以成功地控制贝伐单抗相关高血压,停用贝伐单抗后亦可缓解。

4.2 静脉栓塞和动脉栓塞 贝伐单抗不增加静脉血栓栓塞的风险,血栓栓塞形成的风险只根据不同的肿瘤类型有所不同^[20]。据悉,目前的晚期卵巢癌患者的静脉血栓发病率为 11%~42%(在卵巢透明细胞癌组中)^[21]。然而,从 GOG218 和 OCEANS 中的不良事件表明,联合使用贝伐单抗化疗比单

纯化疗导致更高的动脉血栓风险。在 5 项非卵巢癌试验的汇总分析中($n=1745$),证实了这一点,特别是年龄大于 65 岁的患者。如果发生动脉血栓,应停用贝伐单抗。

4.3 伤口愈合 GOG213 试验(NCT00565851)中的卵巢癌的患者,已证明了贝伐单抗存在确切的、更高的切口愈合差风险。贝伐单抗的半衰期大约 18~20 d,故贝伐单抗的治疗时间需延迟到距所有手术操作至少 28 d 以上为宜。

4.4 胃肠穿孔 贝伐单抗治疗期间发生的肠穿孔机制尚不明确,被纳入 III 期试验的接受贝伐单抗治疗的卵巢癌的患者,证实有浆膜斑块或肠梗阻的患者有较高的肠穿孔率。II 期试验的卵巢癌的关键数据表明,经着重的预处理(3 个或以上的细胞毒性化疗疗程)的患者有更高的胃穿孔风险。在 GOG218 和 ICON7 试验曲线中,与单纯化疗患者的胃肠穿孔发病率为 1.0% 相比,而加用贝伐单抗化疗的胃肠穿孔增长了 1.0%~1.5%。GOG218 试验数据证实了复合药物对患者存在更高的危险。

5 待解决的问题

抗血管生成治疗卵巢癌的当前尚需解决的问题:(1)优化治疗和维持治疗的时间及最佳的用药时机;(2)最有效的抗血管生成药物、剂量及与何化疗药物组合;(3)最适的治疗对象(一线患者,复发患者,或者两者均可);(4)血管内皮生长因子靶向治疗的无铂间期治疗;(6)昂贵的治疗费用。

虽然目前 FDA 尚未批准贝伐单抗应用于卵巢癌的治疗,但是多项临床试验的结果已显示出贝伐单抗在卵巢癌治疗中的优势,虽然其毒性还需进一步评估及验证,但其已表现出明显的抗肿瘤作用。随着微观分子肿瘤途径发展,贝伐单抗在卵巢癌的研究也将成为妇产科领域研究中最有前景的课题之一。

参考文献:

- [1] Office for National Statistics (ONS). Cancer survival in England: Patients diagnosed 2005-2009 and followed up to 2010[S]. London: ONS, 2011.
- [2] Teng LS, Jin KT, He KF, et al. Advances in combination of antiangiogenic agents targeting VEGF-binding and conventional chemotherapy and radiation for cancer treatment [J]. J Chin Med Assoc, 2010, 73(6): 281-288.
- [3] Jin K, Shen Y, He K, et al. Afibercept(VEGF Trap): one more double-edged sword of anti-VEGF therapy for cancer [J]. Clin Transl Oncol, 2010, 12(8): 526-532.
- [4] Randall LM, Monk BJ. Bevacizumab toxicities and their management in ovarian cancer [J]. Gynecol Oncol, 2010, 117(3): 497-504.
- [5] McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer [J]. N Engl J Med, 1996, 334(1): 1-6.
- [6] Ozols R, Bundy B, Greer B, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a gynecologic oncology group study [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(17): 3194-3200.
- [7] Markman M, Bundy B, Alberts D, et al. Phase III trial of standard dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous

paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(4): 1001-1007.

- [8] 王文娟. 卵巢癌的二线化疗[J]. 中外健康文摘, 2010, 7(23): 140.
- [9] Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. The incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2011, 365(26): 2473-2483.
- [10] Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer[J]. N Engl J Med, 2011, 365(26): 2484-2496.
- [11] Kristensen G, Perren T, Qian W, et al. Result of interim analysis of overall survival in the GCIg ICON7 phase III randomized trial of bevacizumab in women with newly diagnosed ovarian cancer[J]. J Clin Oncol, 2012, 29(15): 5006.
- [12] Gaitskell K, Martinek I, Bryant A, et al. Angiogenesis inhibitors for the treatment of ovarian cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011(9): CD007930.
- [13] de Gramont A, de Gramont A, Chibaudel B, et al. From chemotherapy to targeted therapy in adjuvant treatment for stage III colon cancer[J]. Semin Oncol, 2011, 38(4): 521-532.
- [14] Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, et al. OCEANS: a randomised, double-blinded, 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.
- [15] Cannistra SA, Matulonis UA, Penson RT, et al. Phase II

study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(33): 5180-5186.

- [16] 张淑敏, 张蓉, 李洪君, 等. 贝伐单抗与化疗联合治疗复发性卵巢癌 18 例临床观察[J]. 中华临床医学杂志: 电子版, 2010, 4(3): 322-324.
- [17] Hurt JD, Richardson DL, Seamon LG, et al. Sustained progression-free survival with weekly paclitaxel and bevacizumab in recurrent ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2009, 115(3): 396-400.
- [18] Sfakianos GP, Numnum TM, Halverson CB, et al. The risk of gastrointestinal perforation and/or fistula in patients with recurrent ovarian cancer receiving bevacizumab compared to standard chemotherapy: a retrospective cohort study[J]. Gynecol Oncol, 2009, 114(3): 424-426.
- [19] Pujane-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(13): 1302-1308.
- [20] Hurwitz HI, Salt LB, Van Cutsem E, et al. Venous thrombotic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomised phase II and III studies[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(13): 1757-1764.
- [21] Khorana AA, Dalal MR, Lin J, et al. Health care costs associated with venous thromboembolism in selected high-risk ambulatory patients with solid tumors undergoing chemotherapy in the United States[J]. Clinicoecon Outcomes Res, 2013, 5: 101-108.

(收稿日期: 2014-07-20 修回日期: 2014-09-22)

• 综述 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.32.041

肠淋巴液在肠道缺血再灌注后器官损伤中的作用

杨秀红¹综述, 郭继忠²审校

(1. 河北省张家口市人口和计划生育委员会办公室 075000; 2. 河北省张家口市医学会技术站 075000)

关键词: 再灌注, 损伤; 肠道; 淋巴液; 多器官损伤

中图分类号: R331.4; R364.1+4

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)32-4384-02

肠道是人体最大的细菌库。生理状态下, 完好的肠黏膜屏障以及免疫功能保障了肠道细菌不会对机体产生不良的影响。由于肠道微血管含有非常丰富的肾上腺素能受体, 就使得肠道成为继创伤、烧伤、失血、感染等严重致病因素作用于机体后首先出现缺血的器官之一, 也成为最易发生缺血性损伤的器官之一。随着液体复苏的实施以及血管活性药物的应用, 肠道的低灌注状态得以纠正, 但受液体复苏时间与时机、复苏液体量与质等因素的影响, 经常发生肠缺血再灌注损伤(intestinal ischemia / reperfusion injury, IIRI)。缺血性损伤以及 IIRI 就成为肠源性细菌和内毒素移位(bacteria/endotoxin translocation, BET)导致多器官损伤的关键环节^[1]。

目前的研究表明, 肠源性 BET 的途径主要涉及门静脉途径与肠淋巴途径。由于微淋巴管开放连接多和吸收大分子物质的结构功能特点, 决定了肠淋巴液途径比门静脉途径在 IIRI 引起多器官损伤的发病学中具有更为重要的作用, 肠淋巴液回流也受到广泛的关注^[2]。众多学者也从失控的炎性反应、氧自由基损伤、钙超载、白细胞黏附等方面研究了 IIRI 引起多器官损伤的发病机制, 为多器官损伤的防治提供了实验资料^[3]。本文重点综述肠淋巴液回流在 IIRI 后器官损伤中的作用。

1 肠淋巴管结扎减轻肠缺血再灌注后器官损伤的实验研究

大量研究表明, 应用肠淋巴管结扎技术阻断失血性休克大鼠的肠淋巴液回流至全身, 可减少细菌、内毒素经肠淋巴途径