

贝伐单抗与洛铂腹腔灌注治疗恶性腹腔积液的对比研究

牛楠, 陈威, 杨明丽, 吴荣, 曾越灿

中国医科大学附属盛京医院 第二肿瘤科, 辽宁 沈阳 110022

摘要: **目的** 比较贝伐单抗注射液与注射用洛铂腹腔灌注治疗恶性腹腔积液的疗效和毒副反应。**方法** 选取2013年10月—2015年10月在中国医科大学附属盛京医院住院治疗的48例恶性腹腔积液患者, 随机分为对照组和治疗组, 每组各24例。对照组行腹腔灌注注射用洛铂, 30 mg/m²用生理盐水50 mL稀释, 1次/周。治疗组行腹腔灌注贝伐单抗注射液, 5 mg/kg用生理盐水50 mL稀释, 1次/周。两组患者均连续灌注2周, 最多灌注3次。观察两组的临床疗效, 用药前及用药后3 d检测血管内皮生长因子(VEGF)和癌胚抗原(CEA)水平, 比较生活质量评分, 评价毒副反应。**结果** 治疗后, 对照组、治疗组总有效率分别为50.0%、79.2%, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者VEGF和CEA水平显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$); 且治疗组VEGF水平降低更明显, 两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组患者腹胀评分、厌食评分均低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$ 、 0.01)。两组患者均无严重的III~IV度不良反应发生。**结论** 贝伐单抗注射液腹腔灌注治疗恶性腹腔积液疗效优于注射用洛铂, 且耐受性良好, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 贝伐单抗注射液; 注射用洛铂; 腹腔灌注; 恶性腹腔积液; VEGF; CEA; 生活质量评分; 毒副反应

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)06-0873-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.06.033

Comparison on bevacizumab and lobaplatin by intraperitoneal perfusion in treatment of malignant ascites

NIU Nan, CHEN Wei, YANG Ming-li, WU Rong, ZENG Yue-can

Second Department of Medical Oncology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110022, China

Abstract: Objective To compare the efficacy and toxicities of Bevacizumab Injection and Lobaplatin for injection by intraperitoneal perfusion in treatment of malignant ascites. **Methods** Patients (48 cases) with malignant ascites in Shengjing Hospital of China Medical University from October 2013 to October 2015 were randomly divided into control and treatment group, and each group had 24 cases. Patients in the control group were received intraperitoneal perfusion with Lobaplatin for injection, 30 mg/m² diluted with normal saline 50 mL, once weekly. Patients in the treatment group were received intraperitoneal perfusion with Bevacizumab Injection, 5 mg/kg diluted with normal saline 50 mL, once weekly. The patients in two groups were treated for 2 weeks, 3 times at most. After treatment, the efficacy was evaluated, and levels of VEGF and CEA in ascites were determined before treatment and treated for 3 d. Scores of life quality in two groups were compared, and adverse reactions between two groups were studied. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 50.0% and 79.2%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, levels of VEGF and CEA in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of VEGF in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, abdominal distension score and anorexia score in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant between group ($P < 0.05$). No grade III — IV toxicities were found in two groups. **Conclusion** Bevacizumab Injection has better efficacy than Lobaplatin for injection in treatment of malignant ascites, and has good tolerance, which has a certain clinical application value.

Key words: Bevacizumab Injection; Lobaplatin for injection; intraperitoneal perfusion; malignant ascites; VEGF; CEA; scores of life quality; toxicities

收稿日期: 2016-03-03

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81201803)

作者简介: 牛楠(1985—), 女, 医师, 硕士, 主要从事肿瘤疾病的临床治疗。Tel: 18918320085 E-mail: niunannancy@163.com

恶性腹腔积液是晚期恶性肿瘤常见并发症，常引起患者腹胀腹痛、厌食、呼吸困难，严重的可导致恶病质，严重影响患者的生活质量与生存期^[1]。恶性腹腔积液的预后差，一年生存率低于 10%^[2]。恶性腹腔积液的治疗除全身化疗外，多采取腹腔置管引流、腔内注药等，常用的药物包括白介素、铂类药物、贝伐单抗等。贝伐单抗是一种血管内皮生长因子的单克隆抗体，自 2004 年经美国食品与药品管理局批准上市以来，已被用于多种实体肿瘤的治疗。血管生成是肿瘤生成、生长和转移的关键。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是肿瘤生长中最重要血管形成因子的前体之一，在肿瘤的发病机制中起着关键作用。贝伐单抗是一种由 93% 的人类 IgG 片段和 7% 的鼠源结构重组的人源化单克隆抗体，鼠源结构组成的轻链可变区可以特异性地结合 VEGF，竞争性地阻断了其与内源性 VEGFR 的结合，从而抑制其生物学活性，抑制内皮细胞的有丝分裂，减少新生血管形成，降低血管通透性，进而达到抑制肿瘤生长的目的^[3]。洛铂是最新的第 3 代铂类抗肿瘤药物，2005 年 3 月经国家食品药品监督管理局批准，率先在我国获准上市。洛铂的化学名称为 1,2-二氨基-环丁烷乳酸合铂，分子式为 $C_9H_{18}N_2O_3Pt$ 。洛铂抗癌作用主要是通过其 DNA 以共价键结合形成 DNA—药物加合物，与 DNA 链内、链间交叉连接，阻碍 DNA 的复制与转录，从而诱导肿瘤细胞凋亡^[4]。本研究收集了在中国医科大学附属盛京医院就诊的恶性腹腔积液患者，比较观察贝伐单抗与洛铂腹腔灌注治疗恶性腹腔积液的疗效及毒副作用。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 10 月—2015 年 10 月在中国医科大学附属盛京医院住院治疗的 48 例恶性腹腔积液患者。其中男 29 例，女 19 例；年龄 39~69 岁，中位年龄 60 岁，平均年龄 59.5 岁；17 例 ECOG 评分 2 分；胃癌 15 例，肠癌 11 例，肝癌 7 例，卵巢癌 7 例，胰腺癌 6 例，前列腺癌 2 例。

所有患者原发肿瘤均经病理或细胞学确诊，且均经 B 超或 X 线证实伴有中量以上的恶性腹腔积液，积液中均找到癌细胞；年龄 ≤ 69 岁，ECOG 评分 ≤ 2 分，预计生存期 ≥ 12 周；血常规、肝肾功能、凝血功能及心功能基本正常；距末次全身静脉化疗或腹腔灌注治疗至少 1 个月；治疗前均知情同意并

签署知情同意书。

1.2 分组

所有患者随机分为对照组和治疗组，每组各 24 例。对照组男 14 例，女 10 例；年龄 41~69 岁，中位年龄 60.5 岁，平均年龄 59 岁；9 例 ECOG 评分 2 分；胃癌 8 例，肠癌 6 例，肝癌 3 例，卵巢癌 4 例，胰腺癌 3 例。治疗组男 15 例，女 9 例，年龄 39~68 岁，中位年龄 59 岁，平均年龄 60 岁；8 例 ECOG 评分 2 分；胃癌 7 例，肠癌 5 例，肝癌 4 例，卵巢癌 3 例，胰腺癌 3 例，前列腺癌 2 例。两组患者在性别比例、年龄、ECOG 评分、原发疾病等方面差异均无统计学意义，具有可比性。

1.3 治疗方法

经 B 超检查定位后腹腔穿刺留置中心静脉导管充分引流积液，积液明显减少 (引流量 < 100 mL/d) 时，行腹腔灌注术。两组患者注药前均腹腔灌注地塞米松 5 mg 以减轻腹腔局部反应。对照组行腹腔灌注注射用洛铂 (海南长安国际制药有限公司生产，规格 50 mg/支，批号 20140301)，30 mg/m² 用生理盐水 50 mL 稀释，1 次/周。治疗组行腹腔灌注贝伐单抗注射液 (罗氏制药公司生产，规格 100 mg/瓶，批号 H0145B08)，5 mg/kg 用生理盐水 50 mL 稀释，1 次/周。嘱患者注药后 2 h 内依照患侧位-健侧位-仰卧位-俯卧位-直立位的顺序 15 min 变换一次体位，使得药物与腹腔充分接触。两组患者均连续灌注 2 周，最多灌注 3 次。

1.4 疗效判定标准

参照 WHO 制定的 Millar 标准^[5]评价。完全缓解 (CR)：积液完全消失，并至少维持 4 周以上；部分缓解 (PR)：积液显著减少 (>50%)，并维持 4 周以上；无变化 (NS)：积液仍持续或迅速产生，或积液量减少 < 50%。

$$\text{总有效率} = (\text{CR} + \text{PR}) / \text{总例数}$$

1.5 疗效观察

1.5.1 腹腔积液中血管内皮生长因子 (VEGF) 和癌胚抗原 (CEA) 水平的测定 用药前及用药后 3 d 抽取腹腔积液 5 mL，采用全自动酶联免疫分析仪检测 VEGF 和 CEA 水平。

1.5.2 生活质量评分 参照恶性腹腔积液患者生活质量量表 (FACIT-AI)^[2] 制定调查问卷，每项指标评分为 0~4 分，完全没有为 0 分，非常为 4 分，分值越高提示患者生存质量越差。分别于治疗前及治疗后 1 周对患者进行问卷调查，询问患者最近 1 周

是否有乏力、失眠、腹痛、恶心等症状。

1.5.3 毒副反应 毒副反应按美国国家癌症研究所的常见药物毒性反应分级标准^[6]分为 0~IV 级。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 17.0 软件进行统计分析。计数资料采用 χ^2 检验。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 组内比较采用配对 *t* 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组 CR 5 例, PR 7 例, 总有效率为 50.0%; 治疗组 CR 11 例, PR 8 例, 总有效率为 79.2%, 两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR	PR	NS	总有效率/%
对照	24	5	7	12	50.0
治疗	24	11	8	5	79.2*

与对照组比较: * $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs control group

2.2 两组腹腔积液中 VEGF 和 CEA 水平比较

治疗后, 两组患者 VEGF 和 CEA 水平显著降低, 同组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 VEGF 水平降低更明显, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组腹腔积液中 VEGF 和 CEA 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 24$)

Table 2 Comparison on levels of VEGF and CEA in ascites ($\bar{x} \pm s, n = 24$)

组别	观察时间	VEGF/(pg·mL ⁻¹)	CEA/(ng·mL ⁻¹)
对照组	治疗前	648.52 ± 210.2	89.53 ± 9.72
	治疗后	338.25 ± 69.26*	30.25 ± 8.27*
治疗组	治疗前	652.31 ± 205.58	85.76 ± 10.12
	治疗后	156.05 ± 59.05* [▲]	34.26 ± 9.12

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$
* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组生活质量评分比较

两组患者最主要的主诉均为乏力、腹胀、腹痛、厌食及少量进食后饱腹感, 而恶心、呕吐及呼吸困难发生率均较低。治疗前两组患者各项指标差异均无统计学意义。治疗后, 治疗组患者腹胀评分、厌食评分均低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05, 0.01$), 见表 3。

2.4 毒副反应

两组患者均无严重的 III~IV 度不良反应发生; 无贝伐单抗相关性恶性高血压、胃肠道穿孔及出血等严重不良事件发生。两组的不良反应, 如粒细胞减少、贫血、血小板计数减少, 乏力等均无显著性差异。治疗组恶心呕吐发生率低于对照组, 但差异无统计学意义, 见表 4。

表 3 两组生活质量评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 24$)

Table 3 Comparison on scores of life quality between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 24$)

组别	观察时间	生活质量评分/分				
		乏力	失眠	腹胀	进食饱腹感	活动量减少
对照	治疗前	2.7 ± 0.85	2.8 ± 1.12	2.40 ± 1.15	2.5 ± 1.03	2.00 ± 1.10
	治疗后	1.5 ± 0.65	1.1 ± 0.62	0.75 ± 0.61	1.0 ± 0.45	1.00 ± 0.3
治疗	治疗前	2.9 ± 0.85	2.6 ± 1.02	2.60 ± 1.24	2.5 ± 1.18	2.20 ± 1.20
	治疗后	1.2 ± 0.65	0.9 ± 0.62	0.38 ± 0.49 [▲]	0.7 ± 0.35	0.75 ± 0.3

组别	观察时间	生活质量评分/分				
		厌食	腹痛	恶心	呼吸困难	呕吐
对照	治疗前	2.60 ± 1.50	2.1 ± 1.35	1.40 ± 1.15	1.2 ± 1.15	1.00 ± 0.95
	治疗后	1.50 ± 0.72	1.0 ± 0.42	0.75 ± 0.55	0.7 ± 0.45	0.55 ± 0.55
治疗	治疗前	2.40 ± 1.40	2.2 ± 1.45	1.40 ± 1.45	1.0 ± 1.35	0.90 ± 1.25
	治疗后	0.79 ± 0.65 ^{▲▲}	0.7 ± 0.45	0.50 ± 0.55	0.5 ± 0.55	0.40 ± 0.55

与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$ ^{▲▲} $P < 0.01$
[▲] $P < 0.05$ ^{▲▲} $P < 0.01$ vs control group after treatment

表 4 两组患者毒副反应比较

Table 4 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	粒细胞计数减少				贫血			
		I /例	II /例	III /例	IV /例	I /例	II /例	III /例	IV /例
对照	24	8	3	0	0	5	1	0	0
治疗	24	6	4	0	0	4	1	0	0

组别	n/例	血小板计数减少				恶心呕吐			
		I /例	II /例	III /例	IV /例	I /例	II /例	III /例	IV /例
对照	24	5	3	0	0	4	4	0	0
治疗	24	5	2	0	0	4	1	0	0

组别	n/例	乏力				发热			
		I /例	II /例	III /例	IV /例	I /例	II /例	III /例	IV /例
对照	24	8	3	0	0	1	1	0	0
治疗	24	6	3	0	0	2	1	0	0

3 讨论

恶性腹腔积液严重影响肿瘤患者的生存期和生活质量。腹腔穿刺引流腹腔积液可改善患者的腹胀、腹痛、厌食及呼吸困难等症状，但是腹腔积液通常会短时间内再次增加。姑息治疗腹腔积液的主要目的在于减少腹腔积液量，提高患者的生存质量^[7]。国外多项试验^[8-10]证实 VEGF 可促进肿瘤血管的生成和调节血管通透性，与腹腔积液的产生密切相关。Byrne 等^[11]证实对大鼠的腹膜植入 VEGF 可引起腹腔积液。贝伐单抗是 VEGF 的抗体，可以与 VEGF 结合，抑制 VEGF 的作用，从而抑制血管内皮细胞的新生，显著减少肿瘤内部血管的生成，阻碍肿瘤的生长及迁移。Pichelmayer 等^[12]报道了贝伐单抗可有效治疗恶性腹腔积液。洛铂是最新的第 3 代铂类抗肿瘤药物，灌注治疗恶性胸腔、腹腔、心包腔积液疗效显著^[4]。

研究结果显示治疗后，对照组、治疗组总有效率分别为 50.0%、79.2%，两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。分别于治疗前及治疗后检测两组腹腔积液中 VEGF、CEA 水平，结果治疗组 VEGF 水平降至 (156.05 ± 59.05) pg/mL，与国外同类报道相当^[13-18]。对照组 VEGF 下降值明显少于治疗组，治疗后两组 VEGF 水平差异有统计学意义。多项临床试验报道 VEGF 水平与患者的预后相关，VEGF 水平越高往往提示预后越差^[18-20]。Zhan 等^[18]报道腹腔积液中 VEGF 水平 ≥ 613.38 pg/mL，患者中位生存期较短。本研究中 VEGF 高于 800 pg/mL 的患者预后均较差，与此报道结果相当。詹娜等的

研究还发现卵巢癌所导致的恶性腹腔积液中 VEGF 水平高于其他肿瘤，可用于鉴别诊断良恶性腹腔积液^[18]。因此，在今后的临床工作中，应重视开展 VEGF 的检测，以便为患者提供更优质的诊治。

本研究依据 FACIT-AI 制定调查问卷评价患者生活质量，FACIT-AI 是目前为止唯一一个评价腹腔积液患者生存质量的量表，它由 Cella 等制定^[2]，娄燕妮等验证该表适用于我国患者^[21]。研究显示治疗组患者腹胀评分、厌食评分均低于对照组，提示贝伐单抗能够更显著改善患者的生活质量。

Hamilton 等报道一例 88 岁的高龄卵巢癌患者连续两周接受贝伐单抗 5 mg/kg 腹腔灌注治疗腹腔积液^[22]。Joshua 等也报道过一例 82 岁卵巢癌患者应用贝伐单抗腹腔灌注^[23]。2 例报道结果均显示患者腹腔积液量明显减少，生存质量显著提高。本研究采用贝伐单抗 5 mg/kg，灌注 1 次/周，连续 2 周，最多灌注 3 次。无贝伐单抗相关恶性事件发生，而且治疗组恶心呕吐发生率低于对照组。治疗组患者最大年龄 68 岁，耐受良好，未出现恶性高血压、胃肠道穿孔及出血等不良事件。今后，对于 70 岁以上的高龄患者，可试行应用贝伐单抗腹腔灌注治疗以改善老年患者的生存质量。

综上所述，贝伐单抗腹腔灌注治疗恶性腹腔积液疗效优于洛铂，且耐受性良好，具有一定的临床应用推广价值。

参考文献

[1] Ammouri L, Prommer E E. Palliative treatment of malignant ascites: profile of catumaxomab [J]. *Biologics*,

- 2010, 4: 103-110.
- [2] Cella D, Neubauer N, Thomas J, *et al.* The FACIT-AI, a new tool for assessing symptoms associated with malignant ascites [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 128: 187-190.
- [3] 彭浪, 段华新. 贝伐单抗治疗实体肿瘤的临床研究进展 [J]. *医学与哲学*, 2013, 34(6B): 65-68.
- [4] 何达伟, 隋东虎, 刘潇琨, 等. 一类抗肿瘤新药洛铂体腔灌注化疗的研究进展 [J]. *药学进展*, 2014, 38(12): 892-896.
- [5] 储大同. 当代肿瘤内科治疗方案评价 [M]. 北京: 北京大学出版社, 2004: 330.
- [6] Sloan J A, Berk L, Roscoe J, *et al.* Integrating patient-reported outcomes into cancer symptom management clinical trials supported by the National Cancer Institute-sponsored clinical trials networks [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(32): 5070-5077.
- [7] Barni S, Cabiddu M, Ghilardi M, *et al.* A novel perspective for an orphan problem: Old and new drugs for the medical management of malignant ascites [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2011, 79: 144-153.
- [8] Luo J C, Toyoda M, Shibuya M. Differential inhibition of fluid accumulation and tumor growth in two mouse ascites tumors by an antivascular endothelial growth factor/permeability factor neutralizing antibody [J]. *Cancer Res*, 1998, 58(12): 2594-2600.
- [9] Manenti L, Riccardi E, Marchini S, *et al.* Circulating plasma vascular endothelial growth factor in mice bearing human ovarian carcinoma xenograft correlates with tumor progression and response to therapy [J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4(5): 715-725.
- [10] Zhang L, Yang N, Garcia J R, *et al.* Generation of a syngeneic mouse model to study the effects of vascular endothelial growth factor in ovarian carcinoma [J]. *Am J Pathol*, 2002, 161(6): 2295-2309.
- [11] Byrne A T, Ross L, Holash J, *et al.* Vascular endothelial growth factor-trap decreases tumor burden, inhibits ascites, and causes dramatic vascular remodeling in an ovarian cancer model [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(15): 5721-5728.
- [12] Pichelmayer O, Gruenberger B, Zielinski C *et al.* Bevacizumab is active in malignant effusion [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(12): 1853.
- [13] Kobold S, Hegewisch-Becker S, Oechsle K, *et al.* Intraperitoneal VEGF inhibition using bevacizumab: A potential approach for the symptomatic treatment of malignant ascites [J]. *Oncologist*, 2009, 14(12): 1242-1251.
- [14] Fushida S, Oyama K, Kinoshita J, *et al.* VEGF is a target molecule for peritoneal metastasis and malignant ascites in gastric cancer: prognostic significance of VEGF in ascites and efficacy of anti-VEGF monoclonal antibody [J]. *Oncol Targets Ther*, 2013, 6: 1445-1451.
- [15] Du N, Li X, Li F. Intrapleural combination therapy with bevacizumab and cisplatin for non-small cell lung cancer-mediated malignant pleural effusion [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(6): 2332-2340.
- [16] Zhao H, Li X, Chen D, *et al.* Intraperitoneal administration of cisplatin plus bevacizumab for the management of malignant ascites in ovarian epithelial cancer: results of a phase III clinical trial [J]. *Med Oncol*, 2015, 32(2): 292.
- [17] 陈雷, 夏书月. 贝伐单抗联合顺铂治疗非小细胞肺癌恶性胸腔积液的效果和安全性 [J]. *上海交通大学学报: 医学版*, 2015, 35(8): 1194-1198.
- [18] Zhan N, Dong W G, Wang J. The clinical significance of vascular endothelial growth factor in malignant ascites [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(3): 3719-3725.
- [19] Kozłowski M, Laudański W, Mroczo B, *et al.* Serum tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1) and vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) are associated with prognosis in esophageal cancer patients [J]. *Adv Med Sci*, 2013, 58(2): 227-234.
- [20] Werther K, Christensen IJ, Brünner N, *et al.* Soluble vascular endothelial growth factor levels in patients with primary colorectal carcinoma. The Danish RANX05 Colorectal Cancer Study Group [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2000, 26(7): 657-662.
- [21] Lou Y, Lu L, Li L, *et al.* Reliability and Validity of the Chinese Version of FACIT-AI, a new tool for assessing quality of life in patients with malignant ascites [J]. *J Palliat Med*, 2015, 18(10): 829-833.
- [22] Hamilton C A, Maxwell G L, Chernofsky M R, *et al.* Intraperitoneal bevacizumab for the palliation of malignant ascites in refractory ovarian cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 111(3): 530-532.
- [23] Kesterson J P, Mhaweche-Fauceglia P, Lele S. The use of bevacizumab in refractory ovarian granulosa-cell carcinoma with symptomatic relief of ascites: a case report [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 111(3): 527-529.