

妇科肿瘤抗血管内皮生长因子单克隆抗体 临床应用指南

中华医学会妇科肿瘤学分会

【关键词】 妇科肿瘤; 卵巢癌; 抗血管内皮生长因子; 贝伐珠单抗; 临床应用; 指南

中图分类号: R737.33 文献标志码: A 文章编号: 1004-7379(2020)02-0081-07

DOI: 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2020.02.001

妇科肿瘤是威胁女性身体健康的重大疾病,其发生发展与其他实体肿瘤一样有赖于血液供应,阻断血管生成是抑制肿瘤生长的新型治疗策略。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是促进血管生成的主要生长因子,靶向VEGF的贝伐珠单抗在多种恶性肿瘤的临床治疗中显示疗效,在妇科肿瘤治疗方面业已广泛应用。为规范用药,指导临床实践,中华医学会妇科肿瘤学分会组织专家依据循证医学证据,结合临床治疗经验,形成以下临床应用指南。

1 概述

实体肿瘤生长有赖于新生血管的支持,当肿瘤直径 $\leq 3\text{mm}$,其营养供应来自于细胞间弥散,但当肿瘤直径 $> 3\text{mm}$,若缺乏新生血管提供血液,肿瘤生长将受到抑制。1971年Folkman首次提出通过抑制肿瘤新生血管形成靶向治疗肿瘤的理论。与化疗药物直接作用于肿瘤细胞本身不同,抗血管生成治疗作用于肿瘤微环境,可既使肿瘤血管退化,又抑制新生血管形成。抗血管生成药物联合化疗或其他靶向药物能更好地发挥抗肿瘤作用。

VEGF是促进血管生成的主要生长因子,通过3种酪氨酸激酶受体发挥作用。参与VEGF信号传导的主要为VEGF受体2(vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2),另外还包括VEGFR1和VEGFR3。基于阻断肿瘤血管生成机制研发出的靶向VEGF、VEGFR和其他相关分子的药物,统称为抗血管生成药物,可分为4大类:大分子单抗类药物、竞争性受体类药物、受体酪氨酸激酶小分子抑制剂、非受体酪氨酸激酶抑制剂类小分子药物。

首个抗血管生成靶向药物——贝伐珠单抗(bevacizumab,商品名Avastin),是一种靶向VEGF的人源化IgG1型单抗,2004年由美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准上市。

贝伐珠单抗需静脉注射给药,可经对流或内吞作用,通过血管内皮细胞进入间质。由于其分子量巨大且亲脂性差,表观分布容积小,中央室表观分布容积为2.9L,主要分布于血液、细胞外基质和淋巴系统中。其药代动力学呈线性,预计84d达到90%以上稳态浓度,其代谢和消除与内源性IgG相似,预测半衰期为20d(11~50d),且在不同年龄段无显著差异。

随着循证医学证据的积累,贝伐珠单抗在国际上陆续被批准用于结直肠癌、肺癌、乳腺癌、肾癌和脑胶质瘤等的治疗,在中国也被批准用于转移性结直肠癌和转移性或复发性非小细胞肺癌的治疗。在妇科肿瘤领域,贝伐珠单抗最早于2011年被欧盟批准用于卵巢癌的一线治疗,随后于2012年被欧盟批准用于首次复发铂敏感卵巢癌的治疗,2014年进一步被欧盟批准用于铂耐药复发性卵巢癌的治疗,同年美国FDA不仅批准贝伐珠单抗用于治疗铂耐药复发性上皮性卵巢癌,还批准其用于治疗难治、复发性或转移性宫颈癌。2016年美国FDA批准贝伐珠单抗用于治疗铂敏感复发性上皮性卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌的治疗,2018年又进一步批准其用于晚期卵巢癌的一线治疗。与此同时,美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)和欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)等国际权威学术组织也陆续推荐贝伐珠单抗可用于新诊断和复发卵巢癌、转移和复发性宫颈癌的治疗。

生物类似药是指在质量、安全性和有效性方面与已获准注册的原研产品具有相似性的治疗用生物制品,主要包括结构和功能明确的治疗用重组蛋白质制品。2015年国家食品药品监督管理总局指出,生物类似药的研发有助于提高生物药的可及性和降低价格,满足群众用药需求。2017年美国FDA批准第一个贝伐珠单抗生物类似药上市。2019年我国首个贝伐珠

单抗体类似药获批进入临床应用。2019 年 NCCN 指南推荐贝伐珠单抗类似药可以替代贝伐珠单抗用于卵巢癌和宫颈癌的临床治疗。

本指南根据证据级别和共识程度进行推荐。I 类推荐: 高级别证据, 专家意见高度统一。II 类 A 级推荐: 低级别证据, 专家意见高度统一; 或高级别证据, 专家多数同意。II 类 B 级推荐: 低级别证据, 专家多数同意。III 类推荐: 不论证据级别高低, 专家意见有较大分歧。

2 卵巢恶性肿瘤

卵巢恶性肿瘤包括上皮性卵巢癌、生殖细胞恶性肿瘤、卵巢性索间质恶性肿瘤和转移性恶性肿瘤等^[1]。除常规手术和化疗外, 分子靶向治疗是目前卵巢癌治疗的新模式, 贝伐珠单抗在卵巢癌的初始治疗、维持治疗和复发后治疗中均已广泛应用。

2.1 上皮性卵巢癌

2.1.1 初始治疗与维持治疗 上皮性卵巢癌/输卵管癌/原发性腹膜癌(以下简称“卵巢癌”)术后给予以铂类为基础的联合化疗是经典的标准初始治疗模式。两项随机对照临床试验旨在研究卵巢癌初始化疗联合贝伐珠单抗治疗并在化疗结束后序贯贝伐珠单抗维持治疗的有效性和安全性。ICON7 研究 2011 年公布最初研究结果显示, 化疗联合贝伐珠单抗+贝伐珠单抗维持治疗组较单纯化疗组患者的中位无进展生存(progression-free survival, PFS) 时间延长 2.4 个月(19.8 个月 vs 17.4 个月, $P=0.04$), 降低复发风险 13%($HR=0.87$); 高风险亚组(包括 IV 期和未行手术及手术未达肉眼可见残余癌灶即 R0 的 III 期) 患者的中位 PFS 时间延长了 5.5 个月(16.0 个月 vs 10.5 个月, $P<0.001$), 复发风险降低 27%($HR=0.73$); 总生存(overall survival, OS) 时间延长 7.8 个月(36.6 个月 vs 28.8 个月, $P=0.002$), 死亡风险降低 36%($HR=0.64$)^[2]。2015 年 ICON7 研究公布最终结果, 虽然总人群中位 OS 时间差异无统计学意义(58.0 个月 vs 58.6 个月), 但高风险亚组患者中位 OS 时间延长 9.5 个月(39.7 个月 vs 30.2 个月, $P=0.03$), 死亡风险降低 22%($HR=0.78$)^[3]。GOG218 研究纳入 IV 期和未手术或未达 R0 的 III 期卵巢癌患者, 2011 年最初结果显示研究一组(化疗联合贝伐珠单抗初始治疗)、研究二组(化疗联合贝伐珠单抗初始治疗序贯贝伐珠单抗维持治疗) 和对照组(单纯化疗初始治疗) 患者中位 PFS 时间分别为 11.2 个月、14.1 个月和 10.3 个月, 研究二组患者较对照组 PFS 时间延长 3.8 个月($P<0.001$), 复发风险降低 28.3%($HR=0.717$)^[4]。2019 年公布了 GOG218 研究最终结果, 三组患者中位 OS 时间比较差异无统计学意义(43.4 个月 vs 40.8 个月 vs 41.1 个月, $P>0.05$), 可能与组间交叉和其他治疗因素影

响有关^[5]。

依据上述证据, 推荐具有高复发风险(IV 期和未行手术及手术未达 R0 的 III 期) 的晚期卵巢癌患者术后可应用化疗联合贝伐珠单抗初始治疗, 达到完全缓解、部分缓解者给予序贯贝伐珠单抗维持治疗(I 类推荐)。

2.1.2 新辅助化疗 贝伐珠单抗用于新辅助化疗的研究较少。一项随机对照 II 期临床研究比较化疗与化疗联合贝伐珠单抗用于晚期卵巢癌患者术前治疗的效果, 两组患者术后均接受化疗联合贝伐珠单抗并序贯贝伐珠单抗维持治疗, 结果显示新辅助化疗联合贝伐珠单抗治疗的晚期卵巢癌患者的中位 PFS 时间并无优势(20.1 个月 vs 20.4 个月, $P=0.66$), 但新辅助化疗联合贝伐珠单抗组的中间型肿瘤细胞减灭术的可行性优于单纯化疗组(67% vs 89%, $P=0.029$)^[6]。

依据上述证据, 推荐贝伐珠单抗可以用于新辅助化疗, 但要慎用(III 类推荐)。如果使用, 应在停药 6 周后行中间型肿瘤细胞减灭术。

2.1.3 挽救治疗 复发后治疗为挽救治疗。卵巢癌复发分为铂敏感复发和铂耐药复发两种类型, 前者指完全缓解后 6 个月以上复发, 后者指完全缓解后不足 6 个月复发。贝伐珠单抗在复发性卵巢癌治疗中具有明确的疗效。

2.1.3.1 铂敏感复发卵巢癌治疗 化疗联合贝伐珠单抗用于治疗铂敏感复发卵巢癌的 III 期临床试验 OCEANS 研究(吉西他滨+卡铂联合贝伐珠单抗) 和 GOG213 研究(紫杉醇+卡铂联合贝伐珠单抗) 均显示出明显的疗效。OCEANS 研究显示, 化疗联合贝伐珠单抗治疗患者中位 PFS 时间延长 4.0 个月(12.4 个月 vs 8.4 个月, $HR=0.48$)^[7]。GOG213 研究显示, 患者中位 PFS 时间延长 3.4 个月(10.4 个月 vs 13.8 个月, $HR=0.628$), 中位 OS 时间延长 12.3 个月(49.6 个月 vs 37.3 个月, $HR=0.823$)^[8]。上述两项研究均表明化疗联合贝伐珠单抗治疗铂敏感复发卵巢癌的疗效显著优于单纯化疗。

依据上述证据, 对于铂敏感复发卵巢癌患者推荐采用化疗联合贝伐珠单抗治疗, 有效者继续使用贝伐珠单抗维持治疗(I 类推荐)。

2.1.3.2 铂耐药复发卵巢癌治疗 2013 年公布的 AURELIA III 期随机对照临床研究结果显示, 在铂耐药复发卵巢癌患者中, 相对于紫杉醇周疗/拓扑替康/多柔比星脂质体单药化疗, 联合贝伐珠单抗治疗组患者中位 PFS 时间延长 3.3 个月(3.4 个月 vs 6.7 个月, $HR=0.42$), 因组间交叉等原因, 中位 OS 时间无显著延长。亚组分析显示紫杉醇周疗联合贝伐珠单抗组患者生存获益最大^[9]。

依据上述证据, 推荐贝伐珠单抗联合化疗用于

铂耐药复发卵巢癌的治疗(I 类推荐)。

2.2 其他卵巢恶性肿瘤 贝伐珠单抗治疗其他卵巢恶性肿瘤的研究较少。ALIENOR II 期临床试验将紫杉醇周疗和紫杉醇周疗联合贝伐珠单抗序贯维持治疗用于复发性索间质细胞肿瘤患者,结果显示两组患者中位 PFS 时间差异无统计学意义,但联用贝伐珠单抗组患者的客观缓解率(objective response rate ,ORR) 提高了 19.4%^[10]。另一项 II 期临床研究(GOG251) ,使用贝伐珠单抗治疗复发性索间质细

胞肿瘤,77.8%患者达到疾病稳定状态,中位 PFS 时间 9.3 个月。一项回顾性研究表明,接受贝伐珠单抗治疗的 8 例复发性卵巢颗粒细胞瘤患者的中位 PFS 时间为 7.2 个月,临床获益率为 63%^[11]。

依据上述证据,推荐贝伐珠单抗用于复发性颗粒细胞瘤和复发性卵巢性索间质肿瘤患者的治疗选择(III 类推荐)。

2.3 贝伐珠单抗治疗卵巢恶性肿瘤的推荐使用方案 参考临床研究设计的药物剂量,见表 1。

表 1 贝伐珠单抗治疗卵巢恶性肿瘤的推荐使用方案

适应证	使用方案	用法用量
初始治疗与维持治疗(高危晚期卵巢癌)	紫杉醇+卡铂+贝伐珠单抗	紫杉醇 175mg/m ² 静脉滴注 ,D1; 卡铂 AUC=5 静脉滴注 ,D1; 贝伐珠单抗 7.5~15.0mg/kg ,静脉滴注 ,D1; q3w ,6 个周期,继续使用贝伐珠单抗 7.5~15.0mg/kg 维持治疗,静脉滴注, q3w ,12~16 个周期或直至疾病进展
新辅助化疗(III~IV 期) ,术前 4~6 周使用	紫杉醇+卡铂+贝伐珠单抗	紫杉醇 175mg/m ² 静脉滴注 ,D1; 卡铂 AUC=5 静脉滴注 ,D1 4 个周期中使用贝伐珠单抗>3 个周期,15mg/kg 静脉滴注 ,D1 q3w
铂敏感复发卵巢癌	卡铂+吉西他滨+贝伐珠单抗	吉西他滨 1000mg/m ² ,D1、D8; 卡铂 AUC=4 ,D1; 贝伐珠单抗 5~15mg/kg ,D1 静脉滴注; q3w ,6~10 个周期
	卡铂+多柔比星脂质体+贝伐珠单抗	多柔比星脂质体 30mg/m ² ,D1; 卡铂 AUC=5 ,D1 q4w ,贝伐珠单抗 7.5~15.0mg/kg ,静脉滴注 q3w ,直至疾病进展
	卡铂+紫杉醇+贝伐珠单抗	紫杉醇 175mg/m ² 静脉滴注>3h ,D1; 卡铂 AUC=5 静脉滴注>1h ,D1; 贝伐珠单抗 15mg/kg ,静脉滴注 30~90min; q3w ,6 个周期; 贝伐珠单抗 15mg/kg 静脉滴注 30~90min; q3w ,直至疾病进展
铂耐药复发卵巢癌	环磷酰胺+贝伐珠单抗	环磷酰胺 50mg ,口服 qd; 贝伐珠单抗 10mg/kg 静脉滴注 q2w
	多柔比星脂质体+贝伐珠单抗	多柔比星脂质体 40mg/m ² 静脉滴注 ,D1 q4w; 贝伐珠单抗 10mg/kg q2w
	紫杉醇(周疗) +贝伐珠单抗	紫杉醇 80mg/m ² 静脉滴注 ,D1、D8、D15、D22 q4w; 贝伐珠单抗 10mg/kg q2w
	拓扑替康+贝伐珠单抗	①拓扑替康 4mg/m ² 静脉滴注 ,D1、D8、D15 q4w; 贝伐珠单抗 10mg/kg q2w ②拓扑替康 1.25mg/m ² 静脉滴注 ,D1~5 q3w; 贝伐珠单抗 15mg/kg q3w
复发性索间质细胞肿瘤	贝伐珠单抗	贝伐珠单抗 15mg/kg ,D1 q3w 静脉滴注 直至疾病进展
	紫杉醇(周疗) +贝伐珠单抗	紫杉醇 80mg/m ² ,D1、D8、D15、D22 q4w; 贝伐珠单抗 10mg/kg ,D1、D15 q2w; 继续使用贝伐珠单抗维持 15mg/kg q3w ,直至疾病进展

注: 严格按照临床试验使用剂量,但有研究分析表明 2.5mg/(kg · w) 与 5mg/(kg · w) 疗效无差别,仅供参考; AUC 为曲线下面积

3 宫颈癌

复发、转移和持续性宫颈癌一直是宫颈癌治疗的难点,手术和化疗等常规治疗方法对于此类宫颈癌的治疗效果较差,患者总生存率较低。贝伐珠单抗联合化疗对此类疾病具有较好的疗效^[12]。

GOG240 是一项多中心、随机、对照、开放的 III 期临床研究,主要目的是探讨在传统联合化疗方案基础上加用贝伐珠单抗能否使转移、复发和持续性宫颈癌患者获益。该研究将 452 例转移、复发和持续性宫颈癌患者随机分为 4 组,其中 2 组患者分别采用紫杉醇/顺铂和拓扑替康/紫杉醇联合化疗方案,另外 2 组患者则在联合化疗的基础上加用贝伐珠单抗治疗。结果显示,与联合化疗患者相比,加用贝伐

珠单抗组患者中位 OS 时间延长 3.7 个月(17.0 个月 vs 13.3 个月,HR=0.71) ,中位 PFS 时间延长 2.3 个月(8.2 个月 vs 5.9 个月,HR=0.67)^[13]。

此外,GOG 一项 II 期临床研究对 46 例复发宫颈癌患者采用单药贝伐珠单抗维持治疗,最终结果显示,患者中位 OS 时间为 7.29 个月,中位 PFS 时间为 3.40 个月,经过标准化后,发现与其他维持治疗方案相比,单药贝伐珠单抗并无明显劣势^[14]。

根据上述证据,推荐化疗联合贝伐珠单抗可作为转移、复发和持续性宫颈癌的一线治疗方案(I 类推荐); 单药贝伐珠单抗可作为复发宫颈癌放化疗治疗失败后的选择之一(III 类推荐)。

贝伐珠单抗治疗宫颈癌的推荐使用方案见表 2。

表 2 贝伐珠单抗治疗宫颈癌的推荐使用方案

适应证	使用方案	用法用量
转移、复发和持续性宫颈癌	紫杉醇+顺铂+贝伐珠单抗	顺铂 50mg/m ² 静脉滴注 ,D1; 紫杉醇 135~175mg/m ² 静脉滴注 ,D1; 贝伐珠单抗 5~15mg/kg 静脉滴注 ,D1; q3w
	拓扑替康+紫杉醇+贝伐珠单抗	拓扑替康 0.75mg/m ² 静脉滴注 ,D1~D3; 紫杉醇 135~175mg/m ² 静脉滴注 ,D1; 贝伐珠单抗 5~15mg/kg 静脉滴注 ,D1; q3w
	拓扑替康+顺铂+贝伐珠单抗	拓扑替康 0.75mg/m ² 静脉滴注 ,D1~D3; 顺铂 50mg/m ² 静脉滴注 ,D1; 贝伐珠单抗 5~15mg/kg 静脉滴注 ,D1; q3w
	紫杉醇+卡铂+贝伐珠单抗	紫杉醇 135~175mg/m ² 静脉滴注 ,D1; 卡铂 AUC=5~6 静脉滴注 ,D1; 贝伐珠单抗 5~15mg/kg 静脉滴注 ,D1; q3w
复发宫颈癌	贝伐珠单抗单药维持	贝伐珠单抗 15mg/kg 静脉滴注 ,D1; q3w*

注: * 近期应用放化疗的患者 ,贝伐珠单抗应当减量

4 子宫体恶性肿瘤

子宫体恶性肿瘤主要包括子宫内膜癌和子宫肉瘤 ,治疗原则是术后根据高危因素辅以放化疗、内分泌治疗、靶向治疗、免疫治疗等。

4.1 子宫内膜癌 贝伐珠单抗在子宫内膜癌中的应用尚处于探索性研究阶段^[15-16]。一项前瞻性单臂 II 期研究入组 52 例患者 ,对接受过一线和二线化疗的持续性或复发子宫内膜癌患者使用贝伐珠单抗单药治疗 ,结果显示患者 6 个月 PFS 率为 40.4% ,研究认为贝伐珠单抗单药可用于接受过一线和二线化疗后持续性或复发子宫内膜癌患者。一项前瞻性单臂 II 期研究入组 15 例晚期或复发子宫内膜癌患者 ,贝伐珠单抗联合卡铂、紫杉醇治疗 6~8 个周期 ,再用贝伐珠单抗维持 16 个周期 ,6 个月 PFS 率高达 93% ,安全性良好^[17]。另外两项回顾性研究数据也证实该方案可耐受且有效^[18-19]。以上研究均属于小样本研究 ,缺乏大样本随机对照研究。对持续性或复发的使用过一线和二线化疗的子宫内膜癌患者和复发难治子宫内膜癌患者可以推荐使用贝伐珠单抗(单

药 III 类推荐; 联合用药 II B 类推荐)。

4.2 子宫肉瘤 贝伐珠单抗在子宫肉瘤中的研究较少。一项随机对照、双盲、多中心的 III 期研究纳入 107 例转移性不能手术的子宫平滑肌肉瘤患者 ,随机分为吉西他滨联合多西他赛及贝伐珠单抗组和吉西他滨联合多西他赛组 ,两组患者的 ORR 分别为 35.8%、31.8%; PFS 时间分别为 4.2 个月、6.2 个月 ,OS 时间分别为 23.3 个月、26.9 个月。结果表明 ,在多西他赛联合吉西他滨化疗基础上联合贝伐珠单抗一线治疗转移性、不可切除的子宫平滑肌肉瘤患者并不能增加疗效^[20]。另外一项研究对纳入符合条件的 6 篇文献中的 69 例转移、无法手术切除的子宫平滑肌肉瘤患者的分析结果也显示化疗联合贝伐珠单抗的疗效并不优于化疗^[21]。目前尚无贝伐珠单抗在早期子宫肉瘤中的研究数据。依据以上临床研究不推荐贝伐珠单抗用于治疗转移、无法手术切除的子宫平滑肌肉瘤。

4.3 贝伐珠单抗治疗子宫内膜癌的推荐使用方案见表 3。

表 3 贝伐珠单抗治疗子宫内膜癌的推荐使用方案

适应证	使用方案	用法用量
持续性或复发的经过一线和二线化疗的子宫内膜癌患者	贝伐珠单抗	贝伐珠单抗 5~15mg/kg 静脉滴注 30~90min; q3w ,直至疾病进展或出现不可耐受的毒性
复发难治的子宫内膜癌患者	贝伐珠单抗+紫杉醇+卡铂	紫杉醇 135~175mg/m ² 静脉滴注 >3h ,D1; 卡铂 AUC=5 静脉滴注 >1h ,D1; 贝伐珠单抗 5~15mg/kg 静脉滴注 30~90min ,D1; q3w ,6~8 个周期至疾病完全缓解全缓解后采用贝伐珠单抗维持治疗; 贝伐珠单抗 5~15mg/kg 静脉滴注 30~90min; q3w 维持应用 16 个周期

5 不良反应及其管理

由于几乎所有的器官组织均表达 VEGF ,抑制 VEGF 通路可能导致多种相关的不良反应。从贝伐珠单抗全球获批的 7 个肿瘤适应证的相关临床研究数据以及临床应用情况来看 ,其治疗期间的不良反应基本可控 ,安全性良好; 常见的 ≥3 级的不良事件包括高血压、蛋白尿、出血和血栓栓塞事件等。

5.1 常见不良反应及其处理

5.1.1 高血压 ≥3 级高血压的发生率为 5%~9%。

关于发生机制 ,一是由于 VEGF 被阻断 ,导致一氧化氮水平下降 ,进而导致血管无法扩张 ,外周阻力增加 ,引发高血压; 二是由于一氧化氮水平降低还与肾排泄量减少有关 ,继而导致水钠潴留 ,引发血压升高。

使用贝伐珠单抗治疗时 ,需动态监测患者血压; 如发生高血压 ,或患者血压较基线明显升高 ,则推荐开始使用降压药物 ,以达到良好的血压控制 ,推荐低危患者的血压控制目标为 140/90mmHg ,高危患者为

130/80mmHg。

血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor ,ACEI)、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(angiotensin Ⅱ receptor blocker ,ARB)、β受体阻滞剂、钙通道阻滞剂都是可选择的降压药物。如出现中度以上的高血压(高于160/100mmHg) ,且降压药物暂不能控制血压,则应暂停贝伐珠单抗,直至血压恢复至可控状态。如果高血压经治疗1个月仍未控制或出现高血压危象或高血压性脑病,则需停用贝伐珠单抗。

5.1.2 蛋白尿 ≥3级蛋白尿的发生率为1%~4%。发生机制是由于抑制 VEGF 通路可导致肾脏血管内皮细胞损伤,破坏滤过屏障的完整性,导致蛋白尿。

在每次开始贝伐珠单抗治疗前都应进行尿蛋白的检测。如果出现24h尿蛋白水平>2g,应暂停贝伐珠单抗治疗,并密切观察,直至24h尿蛋白水平<2g。肾病综合征(24h尿蛋白水平>3.5g)患者应停用贝伐珠单抗。推荐使用 ACEI 和 ARB 类降压药物,可降低蛋白尿的严重程度和终末期肾病发生风险。

5.1.3 出血 ≥3级出血的发生率为1.0%~4.4%。发生机制是由于 VEGF 的失活以及阻断 VEGF 通路后导致一氧化氮水平下调而影响血小板活化;同时阻断 VEGF 通路会影响内皮细胞存活和增殖,导致血管完整性受损,尤其在具有高 VEGF 依赖性的组织中,从而引起出血。

在治疗前应评价潜在风险因素,识别出血高风险人群。如存在活动性胃溃疡会增加胃肠道出血风险;近期瘤块中有出血征象的患者使用抗血管生成药物时应持审慎态度;3个月内发生过肺出血/咯血的患者不应使用贝伐珠单抗治疗;监测患者中枢神经系统出血相关症状和体征,一旦出现颅内出血应中断贝伐珠单抗治疗。治疗过程中发生1级出血事件,不需停药;发生2级出血事件,应暂停治疗;发生≥3级出血事件,应永久停用贝伐珠单抗。

5.1.4 血栓栓塞 ≥3级血栓栓塞的发生率为0~7%。发生机制是由于阻断 VEGF 可能影响受损血管内皮表面的修复,导致内皮组织暴露和内皮细胞凋亡,进而引发凝血级联反应,形成血凝块;细胞凋亡可能导致磷脂酰丝氨酸的重新分布,后者可增强凝血因子Ⅹ的促凝活性;凋亡细胞中还可出现抗凝血因子血栓调节蛋白和硫酸乙酰肝素下调;阻断 VEGF 还可诱导组织因子(凝血因子Ⅲ),触发凝血过程。

对使用贝伐珠单抗治疗中出现静脉血栓栓塞事件(venous thromboembolic event ,VTE) 的患者,应停止治疗,并推荐使用低分子量肝素(low molecular weight heparin ,LMWH) 进行抗凝治疗;对于出现≤3

级 VTE 的患者,在开始 LMWH 治疗后可恢复贝伐珠单抗治疗;对于出现≥4级 VTE 或抗凝治疗后复发性或难治性血栓栓塞的患者,应终止贝伐珠单抗治疗。

所有使用贝伐珠单抗治疗的患者都应考虑存在动脉血栓栓塞事件(arterial thromboembolic event ,ATE) 的风险。有动脉血栓栓塞史、糖尿病病史或年龄>65岁,以及易发血管病(如心脏支架置入史)的患者,使用贝伐珠单抗时应慎重;治疗过程中出现任何级别的 ATE,急性期中止贝伐珠单抗治疗;近期发生过 ATE 的患者,至少在 ATE 发生后6个月内不能使用贝伐珠单抗治疗。开始贝伐珠单抗治疗前应确定患者处于稳定状态或无症状。必要时请专科医生会诊。

5.2 少见但严重的不良反应及其处理

5.2.1 胃肠道事件 胃肠道事件是少见但严重的并发症。GOG218 研究中,2级或以上的胃肠道事件(穿孔、瘘、坏死、吻合口漏)发生率分别为:术后辅助治疗组2.8%、维持治疗组2.6%。该类并发症一般比较严重,尤其是穿孔和吻合口漏,一旦发生应停药,并针对并发症进行治疗。

5.2.2 心脏毒性 心脏毒性表现为充血性心力衰竭,发生率为1.6%。抑制 VEGF 通路引起毛细血管密度下降,导致心肌纤维化和收缩障碍、心肌修复受损、外周血管阻力增加,这些都可能是导致心力衰竭的原因。

使用贝伐珠单抗治疗的患者应监测心电图、心脏功能变化。有心血管疾病的患者要慎用。对Ⅲ~Ⅳ级充血性心力衰竭患者,应停止使用贝伐珠单抗,并进行相应的抗心力衰竭治疗。

6 应用贝伐珠单抗相关注意事项

6.1 用药剂量、时机和途径 应用贝伐珠单抗必须选择恰当的用药剂量,还应考虑用药时机和用药途径。目前国内外多项临床研究中贝伐珠单抗应用剂量不同,为5~15mg/kg,间隔2~3周用药。本指南推荐贝伐珠单抗的使用剂量为7.5~15.0mg/kg,间隔3周用药。研究分析显示,2.5mg/(kg·w)与5mg/(kg·w)的疗效类似,不良反应较轻。由于在贝伐珠单抗治疗前28~60d接受重大手术的患者,术后出血或伤口愈合并发症的发生风险增加,因此,新辅助化疗患者或择期手术患者,术前应暂停贝伐珠单抗治疗至少4周。术后如需继续贝伐珠单抗治疗,多在术后4~6周开始使用,同时密切监测伤口愈合情况。一旦发生伤口愈合并发症,应暂停贝伐珠单抗治疗直至伤口痊愈。

关于贝伐珠单抗的使用途径,在妇科恶性肿瘤辅助治疗和维持治疗时,推荐静脉滴注;合并腹水或胸腔积液患者,可以考虑腔内灌注。

6.2 老年患者 目前,老年妇科恶性肿瘤患者使用贝伐珠单抗的研究较少。年龄>65 岁的患者采用贝伐珠单抗治疗时,发生脑血管意外、短暂性脑缺血发作和心肌梗死等 ATE 的风险可能大于年龄≤65 岁的患者。其他发生率较高的不良反应包括 3~4 级白细胞和血小板减少、腹泻、恶心、头痛和疲劳等。但是一项转移性结直肠癌 AVF2107 临床研究显示,接受贝伐珠单抗治疗的老年患者(>65 岁)中,包括胃肠道穿孔、伤口愈合并发症、充血性心力衰竭和出血在内的其他不良反应的发生率并不高于采用贝伐珠单抗治疗的年龄≤65 岁的患者。因此,老年患者使用贝伐珠单抗治疗时,一般不需要进行剂量调整。

6.3 妊娠与哺乳 贝伐珠单抗可能损害女性生育能力。因此,在使用贝伐珠单抗治疗前,应该与有生育要求的患者讨论生育能力的保护问题。使用贝伐珠单抗治疗时应该采取适当的避孕措施。鉴于贝伐珠单抗药代动力学特征,在最后一次贝伐珠单抗治疗结束后至少 6 个月内,仍应采取避孕措施。

已有研究表明血管生成对胎儿的发育至关重要。虽然在妊娠女性中未开展过贝伐珠单抗研究,但已知 IgG 可穿透胎盘屏障,可能抑制胎儿的血管生成,导致不良的妊娠结局。因此,妊娠期间不建议使用贝伐珠单抗。

贝伐珠单抗是否可通过人乳排泄尚不明了。因为母体 IgG 可以通过乳汁排泄,故贝伐珠单抗同样可能通过乳汁排泄,危害婴儿的生长和发育。因此,建议哺乳期女性在采用贝伐珠单抗治疗时应停止哺乳,且在最后一次贝伐珠单抗治疗后至少 6 个月内不要母乳喂养。

6.4 放射治疗 尽管目前尚未确定放疗与贝伐珠单抗联合治疗的安全性及有效性,但宫颈癌 GOG240 临床研究显示,转移、复发和持续性晚期宫颈癌患者应用贝伐珠单抗治疗前接受盆腔放疗,则贝伐珠单抗治疗后肠瘘(8.6%)和肠穿孔(2.3%)的发生率均明显高于化疗组。因此,妇科肿瘤盆腔放疗患者应慎用贝伐珠单抗,使用时酌情减少药物剂量。

6.5 在腹水和(或)胸腔积液控制中的应用 肿瘤细胞分泌大量的 VEGF,其具有促进血管生成和诱导血管通透性增加的作用。多项研究已经证实,恶性腹水和(或)胸腔积液中存在大量的 VEGF,贝伐珠单抗腔内灌注作为姑息治疗手段,在控制晚期恶性肿瘤腹水和(或)胸腔积液产生、改善症状方面发挥良好作用^[22-24]。卵巢癌腹水中含有高生物活性的 VEGF,与其他恶性肿瘤不同的是,复发性卵巢癌大量腹水既是复发的常见症状,也是影响患者生活质量的主要症状^[25-27]。虽然缺少大样本的临床研究证据,但已有一些小样本的临床报道显示贝伐珠单抗腹腔内灌注在减少腹水产生和缓解临床症状方面有

一定疗效^[28]。可用贝伐珠单抗 5.0~7.5mg/kg+生理盐水 250ml 腹腔灌注(控制胸腔积液时酌情减量),间隔 2~3 周可重复给药。

7 结语

贝伐珠单抗是一种高效的抗血管生成药物,在妇科恶性肿瘤临床治疗中已有广泛应用,特别是在高风险上皮性卵巢癌新诊断患者的初始治疗和维持治疗、铂敏感和耐药复发卵巢癌的治疗、转移性和复发性宫颈癌的治疗中疗效肯定。贝伐珠单抗与化疗联合治疗效果较好,单一应用亦有疗效。临床上应严格掌握适应证,排除禁忌证,考虑应用推荐级别。常规剂量的贝伐珠单抗治疗多数患者能够耐受,安全性可控,但应注意观察和处理高血压、蛋白尿、出血、血栓等常见不良反应,对少见的肠穿孔不良事件亦应高度重视。业已获批的贝伐珠单抗生物类似药具有同样治疗作用,临床上可以替代使用。

共识执笔人:李 晓 姜 洁 尹如铁 汪 辉
李艳芳 林 颖 李小平 李秀琴
刘继红 孔北华 谢 幸 马 丁

共识专家组成员(按姓氏笔画排序):

万小平 上海市第一妇婴保健院
马 丁 华中科技大学同济医学院附属同济医院
王丹波 辽宁省肿瘤医院
王世宣 华中科技大学同济医学院附属同济医院
王建六 北京大学人民医院
王新宇 浙江大学医学院附属妇产科医院
尹如铁 四川大学华西第二医院
孔北华 山东大学齐鲁医院
曲芃芃 天津市中心妇产科医院
向 阳 中国医学科学院北京协和医院
刘继红 中山大学肿瘤防治中心
李 晓 浙江大学医学院附属妇产科医院
李小平 北京大学人民医院
李秀琴 中国医科大学附属盛京医院
李艳芳 中山大学肿瘤防治中心
杨兴升 山东大学齐鲁医院
杨佳欣 中国医学科学院北京协和医院
吴小华 复旦大学附属肿瘤医院
吴令英 中国医学科学院肿瘤医院
汪 辉 华中科技大学同济医学院附属同济医院
沈 铿 中国医学科学院北京协和医院
宋 坤 山东大学齐鲁医院
张国楠 四川省肿瘤医院
林 颖 温州医科大学附属第二医院
赵 霞 四川大学华西第二医院

哈春芳 宁夏医科大学总医院
 姜 洁 山东大学齐鲁医院
 徐丛剑 复旦大学附属妇产科医院
 高雨农 北京大学肿瘤医院
 郭瑞霞 郑州大学第一附属医院
 崔 恒 北京大学人民医院
 康 山 河北医科大学第四医院
 鹿 欣 复旦大学附属妇产科医院
 梁志清 陆军军医大学第一附属医院
 程文俊 江苏省人民医院
 谢 幸 浙江大学医学院附属妇产科医院

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 卵巢癌诊疗规范 (2018年版) [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志 2019 5(2): 87-96
- [2] 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
- [3] Oza AM ,Cook AD ,Pfisterer J ,et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial [J]. Lancet Oncol 2015 16(8): 928-936
- [4] Burger RA Brady MF Bookman MA et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer [J]. N Engl J Med 2011 365(26): 2473-2483
- [5] Tewari KS Burger RA Enserro D et al. Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer [J]. J Clin Oncol 2019 37(26): 2317-2328
- [6] Garcia Garcia Y de Juan Ferre A Mendiola C et al. Efficacy and safety results from GEICO 1205, a randomized phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with or without bevacizumab for advanced epithelial ovarian cancer [J]. Int J Gynecol Cancer 2019 29(6): 1050-1056
- [7] Aghajanian C ,Blank SV ,Goff BA et al. OCEANS: a randomized double-blind 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
- [8] Coleman RL Brady MF Herzog TJ et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre open-label ,randomised ,phase 3 trial [J]. Lancet Oncol 2017 18(6): 779-791
- [9] Pujade-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
- [10] Ray-Coquard IL ,Harter P ,Lorusso D et al. 9340Alienor/EN-GOT-ov7 randomized trial exploring weekly paclitaxel (wP) + bevacizumab (bev) vs wP alone for patients with ovarian sex cord tumors (SCT) in relapse [J]. Ann Oncol 2018 29(suppl 8): VIII333
- [11] Tao X Sood AK ,Deavers MT et al. Anti-angiogenesis therapy with bevacizumab for patients with ovarian granulosa cell tumors [J]. Gynecol Oncol 2009 114(3): 431-436
- [12] Tewari KS Sill MW Long HJ 3rd et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer [J]. N Engl J Med 2014 370(8): 734-743
- [13] Penson RT ,Huang HQ ,Wenzel LB ,et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomised phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240) [J]. Lancet Oncol 2015 16(3): 301-311
- [14] Monk BJ Sill MW Burger RA et al. Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study [J]. J Clin Oncol 2009 27(7): 1069-1074
- [15] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: uterine neoplasms (2019.V4) [OL]. (2019-09-16) [2019-09-26]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf
- [16] Aghajanian C Sill MW Darcy KM et al. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study [J]. J Clin Oncol 2011 29(16): 2259-2265
- [17] Simpkins F Drake R Escobar PF et al. A phase II trial of paclitaxel ,carboplatin and bevacizumab in advanced and recurrent endometrial carcinoma (EMCA) [J]. Gynecol Oncol 2015 136(2): 240-245
- [18] Rose PG Ali S Moslemi-Kebria M et al. Paclitaxel ,Carboplatin and Bevacizumab in advanced and recurrent endometrial carcinoma [J]. Int J Gynecol Cancer 2017 27(3): 452-458
- [19] Bruckner HW Gurell D Hirschfeld A. Bevacizumab added to moderate-dose chemotherapy for refractory uterine cancer [J]. Anticancer Res 2018 38(1): 547-552
- [20] Hensley ML Miller A O'Malley DM et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus docetaxel plus bevacizumab or placebo as first-line treatment for metastatic uterine leiomyosarcoma: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study [J]. J Clin Oncol 2015 33(10): 1180-1185
- [21] Bogani G Ditto A Martinelli F et al. Role of bevacizumab in uterine leiomyosarcoma [J]. Crit Rev Oncol Hematol 2018 , 126: 45-51
- [22] El-Shami K Elsaied A El-Kerm Y. Open-label safety and efficacy pilot trial of intraperitoneal bevacizumab as palliative treatment in refractory malignant ascites [J]. J Clin Oncol 2007 25(18): 9043
- [23] Hamilton CA Maxwell GL Chernofsky MR et al. Intraperitoneal bevacizumab for the palliation of malignant ascites in refractory ovarian cancer [J]. Gynecol Oncol 2008 111(3): 530-532
- [24] Numnum TM Rocconi RP ,Whitworth J et al. The use of bevacizumab to palliate symptomatic ascites in patients with refractory ovarian carcinoma [J]. Gynecol Oncol 2006 102(3): 425-428
- [25] Luo JC 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
- [26] Zebrowski BK ,Yano S ,Liu W et al. Vascular endothelial growth factor levels and induction of permeability in malignant pleural effusions [J]. Clin Cancer Res 1999 5(11): 3364-3368
- [27] Mesiano S Ferrara N Jaffe RB. Role of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer: inhibition of ascites formation by immunoneutralization [J]. Am J Pathol 1998 153(4): 1249-1256
- [28] Verheul HM Hoekman K Jorna AS et al. Targeting vascular endothelial growth factor blockade: ascites and pleural effusion formation [J]. Oncologist 2000 5(Suppl 1): 45-50

(收稿日期 2019-12-16)