

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.09.026

❖ 临床研究 ❖

贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期宫颈癌的疗效及对患者血清肿瘤标志物和免疫功能的影响

郭嘉

(西安交通大学第一附属医院肿瘤放疗科, 陕西 西安 710000)

【摘要】目的: 探讨贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期宫颈癌的疗效及对患者血清肿瘤标志物和免疫功能的影响。**方法:** 选取 70 例晚期宫颈癌患者为研究对象, 按照治疗方式不同分为对照组 ($n=34$) 与观察组 ($n=36$)。对照组患者予以化疗治疗; 观察组予以贝伐珠单抗联合化疗治疗, 两组患者均以 21 d 为 1 个周期, 连续治疗 6 个周期; 治疗结束后随访 3 年。比较两组患者近期疗效 (客观缓解率及疾病控制率)、远期疗效 [3 年无进展生存 (PFS) 率及总生存 (OS) 率]、血清肿瘤标志物 [鳞状细胞癌抗原 (SCC) 及细胞角蛋白 19 片段抗原 (CYFRA21-1)] 水平、T 淋巴细胞亚群 ($CD4^+$ 、 $CD8^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$) 水平及不良反应发生情况。**结果:** 治疗后, 观察组患者客观缓解率高于对照组 (72.22% vs. 47.06%, $P<0.05$); 3 年 PFS 率高于对照组 (53.7% vs. 31.2%, $P<0.05$); 血清 SCC、CYFRA21-1 水平低于对照组 ($P<0.05$); $CD4^+$ 水平及 $CD4^+/CD8^+$ 比值高于对照组 ($P<0.05$)。两组患者疾病控制率、3 年 OS 率及不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。**结论:** 对于晚期宫颈癌患者, 化疗联合贝伐珠单抗治疗可提高疗效, 改善血清肿瘤标志物水平和免疫功能, 且可获得更好的远期生存。

【关键词】 宫颈癌; 贝伐珠单抗; 综合治疗; 肿瘤标志物; 免疫功能

【中图分类号】 R737.3 **【文献标志码】** A

Efficacy of bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of advanced cervical cancer and its effect on serum tumor markers and immune function

GUO Jia

(Department of Oncology and Radiotherapy, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710000, Shaanxi, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of advanced cervical cancer and its effect on serum tumor markers and immune function. **Methods:** 70 patients with advanced cervical cancer were divided into control group ($n=34$) and observation group ($n=36$) according to different treatment methods. The two groups were treated with chemotherapy and bevacizumab combined with chemotherapy respectively, and they were treated continuously for 6 cycles, with 21 days as one cycle, followed up for 3 years after completion of treatment. The short-term efficacy (objective remission rate and disease control rate), long-term survival [3-year progression free survival (PFS) rate and overall survival (OS) rate], serum tumor markers [squamous cell carcinoma antigen (SCC), cytokeratin 19 fragment antigen (CYFRA21-1)], T lymphocyte subsets ($CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$) and adverse reactions were compared between the two groups. **Results:** Compared with the control group, the objective remission rate of the observation group was higher (72.22% vs. 47.06%, $P<0.05$). The 3-year PFS rate of the observation group was 53.7%, which was higher than 31.2% of the control group ($P<0.05$). After treatment, compared with the control group, the levels of serum SCC, CYFRA21-1 in the observation group were lower ($P<0.05$), and the ratios of $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ were higher ($P<0.05$). There was no significant difference in disease control rate, 3-year OS rate (67.0% vs. 54.4%), and the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** For patients with advanced cervical cancer, chemotherapy combined with bevacizumab can improve the efficacy, effectively improve serum tumor markers and immune function, obtain better long-term survival.

【Key words】 Cervical cancer; Bevacizumab; Comprehensive treatment; Tumor markers; Immune function

宫颈癌在全球女性肿瘤发病率中位列第四, 在女性癌症死因中亦居前列^[1]。宫颈癌早期症状隐

匿, 确诊时多为晚期, 预后差, IV 期患者 5 年生存率约为 20%^[2]。化疗是中晚期宫颈癌的主要治疗手

段之一,但由于病期较晚、瘤负荷较大、侵犯范围较广等原因,部分患者疗效不佳,如何进一步提高疗效是妇科肿瘤研究的巨大挑战。近年来,靶向治疗取得快速发展,为晚期宫颈癌患者提供了新的治疗手段。研究^[3]表明,血管生成抑制剂对晚期或复发性宫颈癌有效,能够延长患者生存期。贝伐珠单抗是一种抗血管内皮生长因子(VEGF)人源化单克隆抗体,可通过抑制肿瘤血管生长来抑制肿瘤生长,从而产生抗肿瘤作用。既往研究^[4-5]显示,贝伐珠单抗应用于治疗晚期肺癌、结直肠癌有较好疗效,但在宫颈癌治疗中的应用研究报道较少。本研究旨在探讨贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期宫颈癌的疗效及对患者血清肿瘤标志物和免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2021年1月西安交通大学第一附属医院收治的70例晚期宫颈癌患者为研究对象,按照治疗方式不同分为对照组($n=34$)与观察组($n=36$)。本研究经院伦理委员会审核批准,患者及其家属知情同意。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

纳入标准:(1)经病理学诊断为宫颈鳞癌;(2)临床分期属于IIIC2r或IV期(FIGO 2018);(3)年龄 ≥ 18 岁;(4)美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分为0~2分;(5)生存预计 >3 个月。排除标准:(1)无法耐受化疗者;(2)严重心肝肾功能不全;(3)合并其他肿瘤;(4)孕妇或处于哺乳期者;(5)患有严重血液系统疾病者;(6)有免疫缺陷性疾病者。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	体质量指数(kg/m ²)	ECOG评分 0~1/2分(例)	III C2r/IV期 (例)	肿瘤直径 (cm)
观察组($n=36$)	56.75 \pm 8.18	23.21 \pm 2.62	20/16	19/17	4.81 \pm 0.63
对照组($n=34$)	55.06 \pm 7.09	22.52 \pm 2.87	18/16	19/15	4.78 \pm 0.80
t/χ^2 值	0.921	1.051	0.048	0.068	0.175
P 值	0.360	0.297	0.826	0.794	0.862

1.2 方法

对照组患者采用TP方案行化疗治疗:135 g/m²紫杉醇(北京双鹭药业股份有限公司)或紫杉醇脂质体(南京绿叶制药有限公司)+75 g/m²顺铂(云南植物药业有限公司)或100 mg/m²奈达铂(齐鲁制药有限公司)滴注,1次/d。观察组患者在对照组基础上予以7.5 mg/kg贝伐珠单抗于化疗第1天静滴。两组患者均以21 d为1个周期,连续治疗6个周期;治疗结束后随访3年。

1.3 观察指标

(1)近期疗效:采用实体瘤评价标准^[6]评定。目标病灶消失为完全缓解(CR);肿瘤最大径缩小 $\geq 30\%$ 为部分缓解(PR);有新病灶出现,肿瘤最大径变大 $\geq 20\%$ 为疾病进展(PD);介于PR、SD之间为疾病稳定(SD)。客观缓解率=(CR+PR)例数/总例数 $\times 100\%$;疾病控制率=(CR+PR+SD)例数/总例数 $\times 100\%$ 。(2)远期疗效:包括随访3年患者无进展生存(PFS)率和总生存(OS)率。其中PFS定义为治疗开始至肿瘤出现进展,或者患者死亡的所经历的时间;OS定义为治疗开始至患者发生死亡或截止随访所经历的时间。(3)肿瘤标志物水平:治疗前及治疗后分别抽取患者空腹静脉血4 mL,酶联免疫吸附法测定鳞状细胞癌抗原(SCC)及细胞角蛋白19片段抗原(CYFRA21-1)水平。(4)免疫功能:治疗前及治疗后采用流式细胞仪测定患者静脉血T淋巴细胞亚群CD4⁺、CD8⁺水平,并计算CD4⁺/CD8⁺比值。(5)不良反应发生情况:血小板减少、白细胞减少、胃肠道反应、肝肾功能异常、出血事件、皮疹等。

1.4 统计学分析

采用SPSS17.0软件对数据进行处理与分析。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验。计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验,远期疗效用Kaplan-Meier生存分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较

治疗后,观察组患者客观缓解率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者疾病控制率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 两组患者近期疗效比较 $[n(\%)]$

组别	CR	PR	SD	PD	客观缓解	疾病控制
观察组($n=36$)	6(16.67)	20(44.44)	7(33.33)	3(5.56)	26(72.22)	33(91.67)
对照组($n=34$)	1(2.94)	15(32.35)	11(44.12)	7(20.59)	16(47.06)	27(79.41)
χ^2 值					4.613	2.145
P 值					0.032	0.143

2.2 两组患者远期疗效比较

观察组患者3年PFS率高于对照组(53.7% vs. 31.2%, $\chi^2=8.289$, $P=0.004$);两组患者3年OS率比较,差异无统计学意义(67.0% vs. 54.4%, $\chi^2=0.540$, $P=0.463$)。见图1及图2。

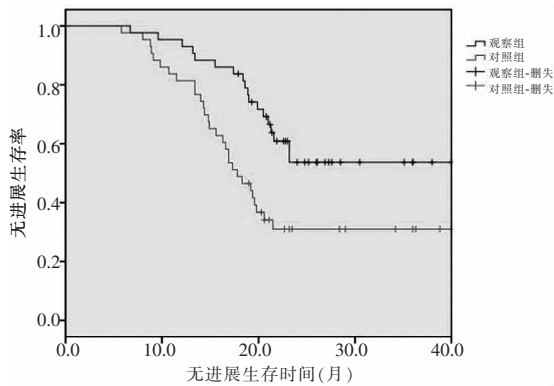


图 1 两组患者 PFS 曲线

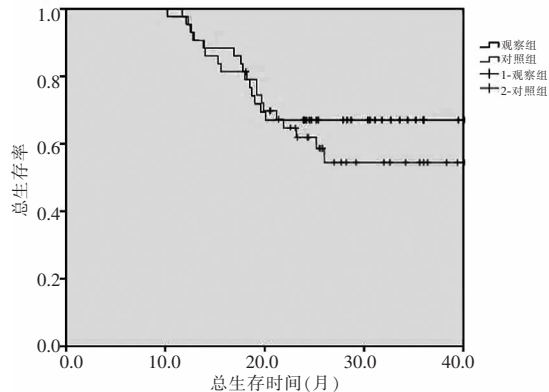


图 2 两组患者 OS 曲线

2.3 两组患者肿瘤标志物水平比较

治疗前,两组患者血清 SCC 和 CYFRA21-1 水

平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,两组患者血清 SCC 和 CYFRA21-1 水平均下降 ($P < 0.05$),且观察组低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	SCC		CYFRA21-1	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n = 36$)	8.21 ± 0.67	$2.19 \pm 0.42^*$	19.23 ± 4.00	$8.24 \pm 2.01^*$
对照组 ($n = 34$)	8.24 ± 0.66	$2.71 \pm 0.80^*$	18.29 ± 3.66	$10.67 \pm 3.19^*$
t 值	0.189	3.432	1.024	3.836
P 值	0.851	0.001	0.310	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.4 两组患者免疫功能比较

治疗前,两组患者 CD4^+ 、 CD8^+ 水平及 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 比较,差异统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后,观察组患者 CD4^+ 及 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 水平升高 ($P < 0.05$),且高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组患者治疗前后 CD8^+ 水平及对照组患者治疗前后 CD4^+ 、 CD8^+ 、 $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

2.5 两组患者不良反应发生情况比较

治疗期间,两组患者血小板减少、白细胞减少、胃肠道反应、肝肾功能异常、出血事件和皮疹等发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 4 两组免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CD4^+		CD8^+		$\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组 ($n = 36$)	31.44 ± 3.73	$37.14 \pm 2.87^*$	24.26 ± 3.65	23.45 ± 2.68	1.33 ± 0.28	$1.63 \pm 0.25^*$
对照组 ($n = 34$)	31.49 ± 2.85	31.65 ± 3.68	24.08 ± 2.51	24.32 ± 1.93	1.32 ± 0.19	1.31 ± 0.16
t 值	0.063	5.736	0.239	1.551	0.174	6.337
P 值	0.950	<0.001	0.812	0.126	0.863	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

表 5 两组患者不良反应发生情况比较 [$n(\%)$]

组别	血小板减少	白细胞减少	胃肠道反应	肝肾功能异常	出血事件	皮疹
观察组 ($n = 36$)	10(27.78)	20(55.56)	11(30.56)	9(25.00)	6(16.67)	5(13.89)
对照组 ($n = 34$)	8(23.53)	17(50.00)	9(26.47)	8(23.53)	4(11.76)	3(8.82)
χ^2 值	0.165	0.217	0.143	0.021	0.343	0.443
P 值	0.684	0.642	0.705	0.886	0.558	0.506

3 讨论

目前化疗是晚期宫颈癌的主要治疗手段之一,但由于部分患者的敏感性差、长期化疗容易产生耐药等问题,使化疗疗效不佳,易出现复发、转移。如何进一步改善患者生存是临床的一大问题。近年来,肿瘤的靶向治疗取得了突破性进展,其能够改善晚期癌症患者的生存预后^[7]。研究^[8]表明,新生血管是宫颈癌的关键病理机制,也是宫颈癌治疗的有效靶点,给予抗血管生成药物抑制肿瘤血管新生、阻

断肿瘤生长成为了宫颈癌治疗的新手段。

贝伐珠单抗是一种单克隆抗体类靶向治疗药物,主要通过与其血中游离的血管内皮生长因子 (VEGF-A) 结合,并抑制 VEGF-A 与 VEGF 受体-2 的结合,从而阻止肿瘤新生血管的形成,切断肿瘤的营养供应,抑制肿瘤的生长和转移^[9],目前在肺癌、肝癌的治疗中已体现出确切的抗肿瘤活性,且安全性良好^[10-11]。本研究结果显示,治疗后观察组患者客观缓解率高于对照组 ($P < 0.05$),与吴蕴春等^[12]的研究结果相似,表明在化疗基础上联用贝伐珠单抗可提高对晚期宫颈癌的近期疗效。考虑原因可能是贝伐珠单抗阻断了 VEGF 的生物活性,抑制肿瘤血管形成,而达到抗肿瘤作用;同时贝伐珠单抗对化疗还有增敏作用,可加速肿瘤的凋亡^[13]。在远期生存疗效上,有文献^[14]报道,相比单纯同步放化疗,联用贝伐珠单抗可改善宫颈癌患者无进展生存预后。

本研究中,两组患者3年OS率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但观察组患者3年PFS率高于对照组($P < 0.05$),提示贝伐珠单抗不但可提升近期疗效,且有助于改善患者远期生存。

肿瘤标志物与肿瘤细胞的增殖密切相关,能够反映患者病情,可用于抗肿瘤疗效的评价。SCC是宫颈鳞癌辅助诊断的常用指标,不仅可评估疗效,还有预后预测价值^[15]。CYFRA21-1在宫颈癌诊断中有着较高敏感性,表达水平能提示肿瘤细胞增殖、转移潜能,与肿瘤的预后密切相关^[16]。本研究结果显示,贝伐珠单抗可降低患者血清SCC、CYFRA21-1水平($P < 0.05$),从分子水平上证实了贝伐珠单抗对于晚期宫颈癌的有效性。T淋巴细胞对于机体抗肿瘤免疫极为关键,表达失衡可引起机体免疫抑制,使得肿瘤发生免疫逃逸,并迅速增殖。CD4⁺T细胞是重要的辅助性T细胞,表达上调可增强细胞免疫,诱导特异性抗体的分泌,促进机体对肿瘤的杀伤^[17]。CD8⁺T细胞则属于抑制性T细胞,含量上升可反映机体细胞免疫抑制,并有利于肿瘤的增殖^[18]。CD4⁺/CD8⁺比值降低,往往提示机体免疫下降,抗肿瘤免疫减弱。本研究结果显示,贝伐珠单抗可提高患者CD4⁺水平及CD4⁺/CD8⁺比值($P < 0.05$),有助于增强机体抗肿瘤免疫。此外,两组患者不良反应发生情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),说明贝伐珠单抗的使用安全。

综上,对于晚期宫颈癌患者,贝伐珠单抗联合化疗治疗可获得较好疗效,能够下调血清肿瘤标志物水平,增强机体免疫,改善患者生存预后。

参考文献

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 2021, 71(3):209–249.

[2] Yusufaly TI, Zou J, Nelson TJ, *et al.* Improved prognosis of treatment failure in cervical cancer with nontumor PET/CT radiomics [J]. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 2022, 63(7):1087–1093.

[3] 中国抗癌协会宫颈癌专业委员会, 李晶, 林仲秋. 子宫颈癌抗血管生成药物临床应用指南(2023年版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2023, 39(12):1201–1209.

[4] 裴士杰, 邵强, 叶永青, 等. 贝伐珠单抗联合白蛋白紫杉醇和卡铂治疗晚期非小细胞肺癌患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2023, 39(23):3375–3378.

[5] 张智勇, 丁昌利, 郑盈, 等. mFOLFOXIRI和mFOLFIRI联合贝伐珠单抗治疗转移性结直肠癌的疗效比较[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2023, 13:806–811.

[6] Grimaldi S, Terroir M, Caramella C. Advances in oncological treatment; limitations of RECIST 1.1 criteria[J]. *The Quarterly Journal*

of Nuclear Medicine and Molecular Imaging: Official Publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN) [and] the International Association of Radiopharmacology (IAR), [and] Section of the Society of, 2018, 62(2):129–139.

[7] Wang Y, Deng B. Hepatocellular carcinoma: molecular mechanism, targeted therapy, and biomarkers [J]. *Cancer Metastasis Reviews*, 2023, 42(3):629–652.

[8] Monk BJ, Tewari KS, Dubot C, *et al.* Health-related quality of life with pembrolizumab or placebo plus chemotherapy with or without bevacizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer (KEYNOTE-826): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *The Lancet Oncology*, 2023, 24(4):392–402.

[9] Li W, Zhou C, Yu L, *et al.* Tumor-derived lactate promotes resistance to bevacizumab treatment by facilitating autophagy enhancer protein RUBCNL expression through histone H3 lysine 18 lactylation (H3K18la) in colorectal cancer [J]. *Autophagy*, 2024, 20(1):114–130.

[10] Nogami N, Barlesi F, Socinski MA, *et al.* IMpower150 final exploratory analyses for atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in key NSCLC patient subgroups with EGFR mutations or metastases in the liver or brain [J]. *Journal of Thoracic Oncology: Official Publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*, 2022, 17(2):309–323.

[11] 汪祥兵, 朱正春. LAR对信迪利单抗联合贝伐珠单抗治疗中晚期肝细胞癌患者预后的价值[J]. *安徽医学*, 2023, 44(9):1095–1100.

[12] 吴蕴春, 华玉蓉, 葛海艳. 贝伐珠单抗联合长春瑞滨对宫颈癌患者血清因子表达水平的影响[J]. *医学研究生学报*, 2021, 34(8):829–833.

[13] 郝玉娟, 周辉, 曹蒙. 基于NF- κ B/HIF-1 α /VEGF信号通路探讨贝伐珠单抗联合化疗对上皮性卵巢癌的疗效及调控机制[J]. *实用癌症杂志*, 2024, 39(4):523–529.

[14] Tewari KS, Sill MW, Penson RT, *et al.* Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240) [J]. *Lancet (London, England)*, 2017, 390(10103):1654–1663.

[15] Chen W, Xiu S, Xie X, *et al.* Prognostic value of tumor measurement parameters and SCC-Ag changes in patients with locally-advanced cervical cancer [J]. *Radiation Oncology*, 2022, 17(1):6.

[16] Zhang Q, Wang Z, Tang H, *et al.* Serum CYFRA21-1 and SCC-Ag levels in women during pregnancy and their diagnostic value for cervical cancer [J]. *Cancer Treatment and Research Communications*, 2024, 38:100786.

[17] Qu X, Wang Y, Jiang Q, *et al.* Interactions of Indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing LAMP3⁺ dendritic cells with CD4⁺ regulatory T cells and CD8⁺ exhausted T cells: synergistically remodeling of the immunosuppressive microenvironment in cervical cancer and therapeutic implications [J]. *Cancer Communications*, 2023, 43(11):1207–1228.

[18] Liu L, Wang A, Liu X, *et al.* Blocking TIGIT/CD155 signalling reverses CD8⁺ T cell exhaustion and enhances the antitumor activity in cervical cancer [J]. *Journal of Translational Medicine*, 2022, 20(1):280.

(收稿日期:2024-03-20 修回日期:2024-05-22)