

# 贝伐珠单抗联合伊立替康和卡培他滨治疗晚期结直肠癌疗效分析

王粹<sup>1</sup> 胡冬至<sup>1</sup> 胡均<sup>1</sup> 王华庆<sup>2\*</sup>

1 天津医科大学肿瘤医院结直肠肿瘤科 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市肿瘤防治重点实验室 (天津 300060)

2 天津医科大学肿瘤医院淋巴瘤内科 国家肿瘤临床医学研究中心 天津市肿瘤防治重点实验室 (天津 300060)

**【摘要】** 目的: 观察贝伐珠单抗联合伊立替康和卡培他滨方案治疗转移性结直肠癌的临床疗效和安全性。方法: 回顾性分析天津医科大学肿瘤医院 2008 年 1 月至 2011 年 12 月收治的经病理学确诊的晚期结直肠癌 53 例, 其中试验组 27 例, 应用贝伐珠单抗联合伊立替康及卡培他滨治疗, 对照组单纯应用伊立替康及卡培他滨治疗方案。比较两组临床疗效和安全性。结果: 近期疗效比较, 试验组与对照组的 CR+PR (缓解率) 差异无统计学意义 (RR=24.15%, 21.91%,  $P>0.05$ ), 疾病控制率 (CR+PR+SD) 差异有统计学意义 (86.30%, 61.24%,  $P<0.05$ )。远期疗效比较, 两组 TTP 分别为 10.3 个月、6.7 个月, 中位生存时间为 18.2 个月、13.6 个月, 差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。两组不良反应没有差异, 但试验组高血压发生率为 27%, 表现为舒张压升高, 对症治疗后缓解。结论: 贝伐珠单抗联合伊立替康及卡培他滨方案较单纯化疗可延长患者生存且疾病控制率好, 不良反应无明显增加, 可成为一线治疗方案。

**【关键词】** 结直肠癌; 贝伐珠单抗; 化疗

**【中图分类号】** R978.7; R512.62

**【文献标志码】** A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.006

## Clinical Analysis of Bevacizumab Plus Capecitabine and Irinotecan in Treatment of Advanced Metastatic Colorectal Cancer

WANG Cui<sup>1</sup>, HU Dong-zhi<sup>1</sup>, HU Jun<sup>1</sup>, WANG Hua-qing<sup>2\*</sup>. 1 Department of Colorectal Cancer, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center of Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy of Tianjin, Tianjin 300060, China. 2 Department of Lymphoma, Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital, National Clinical Research Center of Cancer, Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy of Tianjin, Tianjin 300060, China.

**【Abstract】** **Objective:** Observation of efficacy and safety of bevacizumab plus capecitabine and irinotecan in the treatment of metastatic colorectal cancer. **Methods:** Retrospective analysis of 53 patients who were confirmed by pathology with metastatic colorectal cancer from January 2008 to December 2011. 27 patients received bevacizumab (7.5 mg·kg<sup>-1</sup>) plus capecitabine and irinotecan until disease progression or intolerable toxicity occurred. The other patients simply applied to the above chemotherapy. **Results:** In the recent therapeutic efficacy, there was no statistically significant response rate difference (CR + PR = 24.15%, 21.91%,  $P>0.05$ ) between experimental group and control group, disease control

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81101870)

\* 通讯作者: 王华庆 E-mail: huaqingw@163.com

rates (CR + PR + SD) difference was statistically significant (86.30%, 61.24%,  $P < 0.05$ ). In the long-term efficacy comparison of two groups, TTP is 10.3 months vs. 6.7 months, respectively, the median survival time was 18.2 months vs. 13.6 months, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Adverse events(AEs) were no difference between two groups, but the incidence of hypertension was 27% in experimental group who showed the diastolic pressure and they were alleviated after medication.

**Conclusion:** bevacizumab plus capecitabine and irinotecan is an effective and safe regimen as a first-line treatment for patients with mCRC in China.

【Keywords】 colorectal cancer; bevacizumab; chemotherapy

结直肠癌是我国高发且连年上升的恶性肿瘤。虽然早期的病变可以通过手术切除,并根据临床及病理层面的预后因素实施辅助化疗达到治愈,但仍有 2/3 患者在术后 3~5 年内发生局部复发或远端转移。对于晚期转移性结直肠癌,除直肠癌于局部可考虑放疗和化疗外,余多选择姑息性化疗来实现延长患者生存的目的。近年来单克隆抗体诸如西妥昔单抗(EGFR, *K-ras* 基因)联合化疗,抗血管生成的贝伐珠单抗联合化疗是治疗晚期结直肠癌的热点方案,已有证据显示,靶向治疗联合化疗确能延长患者的无进展生存期(PFS)和总生存期<sup>[1-2]</sup>。

临床上最常用的姑息性化疗方案包括奥沙利铂联合氟尿嘧啶(5-Fu)及亚叶酸钙即 FOLFOX 方案,以及伊立替康联合氟尿嘧啶及亚叶酸钙(FOLFIRI)方案。由于 5-Fu 半衰期短且需 5d 的持续静脉滴注,不良反应较大且患者耐受性差;卡培他滨是 5-Fu 的衍生物,在肿瘤细胞内被转化成有治疗作用的 5-Fu,且口服简便而广泛应用于晚期结直肠癌的病人<sup>[3-4]</sup>。

贝伐珠单抗是人源化单克隆抗体,能阻止血管内皮生长因子与其受体的结合,从而抑制肿瘤新生血管的生成,抑制肿瘤的生长<sup>[5]</sup>。文献报告贝伐珠单抗联合 FOLFOX 方案及 FOLFIRI 方案对晚期结直肠癌可延长患者的生存期,最长者可达到 30 月左右,但国内有关贝伐珠单抗联合 FOLFIRI 方案的临床探索较少,缺乏相关的临床数据,因此,本研究通过回顾性分析,观察贝伐珠单抗联合伊立替康及卡培他滨方案对转移性结直肠癌的临床疗效及安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

天津医科大学肿瘤医院 2008 年 1 月-2011 年 12 月收治的经病理学或细胞学确诊的晚期结直肠癌患者,共 53 例。病理类型均为腺癌。其中男性 31 例,女性 22 例,年龄 41~76 岁, Karnofsky 体力状况评分均  $>60$  分,治疗前心肝肾功能正常,血常规正常,无高血压病史且预计生存期  $>6$  个月。53 例患者按照信封法随机分为试验组和对照组,其中试验组 27 例,年龄 43~71 岁,男 17 例,女 10 例。结直肠癌肝转移 9 例,肺转移 5 例,锁骨上淋巴结转移 5 例,腹腔淋巴结转移 4 例,累及宫颈 2 例,胸膜转移 2 例。对照组 26 例,年龄 41~76 岁;男 18 例,女 8 例;结直肠癌肝转移 8 例,腹腔淋巴结转移 7 例,肺转移 4 例,颈部淋巴结转移 4 例,膈肌转移 1 例,胸膜转移 1 例,骨转移 1 例。两组患者相关临床资料差异无统计学意义,即具有可比性。所有患者于治疗前均进行下述检查:血常规、生化检测、消化道肿瘤标志物、心电图,影像学如 CT 或 MRI 检查。两组情况

表 1 试验组和对照组一般资料

组别	年龄/岁	IIIB 期	IV 期	结肠癌	直肠癌	KPS/分
试验组	58.61	12	15	19	8	70 ± 5
对照组	62.21	13	13	20	6	70 ± 8

见表 1。

### 1.2 治疗方法

试验组:贝伐珠单抗  $7.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 静脉滴注, d1; 伊立替康  $280 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ , 静脉滴注, d1; 卡

培他滨  $850 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ，口服，每天 2 次，d1~14；每 21d 重复 1 次。1 例骨转移病人应用唑来膦酸  $4 \text{ mg}$ ，每月 1 次，共 6 次。对于出现手足综合征表现应用神经节苷脂治疗。化疗前常规应用 5-羟色胺（5-HT<sub>3</sub>）受体拮抗剂和小剂量地塞米松止吐治疗。出现白细胞下降时给予粒细胞集落刺激因子治疗。出现腹泻时，给予思密达和洛哌丁胺治疗。随访采用医院随访组的书信方式或电话，随访截至 2014 年 6 月。化疗每 2 个周期评估 1 次疗效。

### 1.3 疗效判定

每 2 个周期复查 CT 或 MRI，肿瘤标志物。化疗效果依据 Recist 标准<sup>[6]</sup>，分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD)、病情进展 (PD)。有效率以 CR+PR 计算 (PR)，疾病控制率以 CR+PR+SD 计算。总生存期以开始治疗至死亡或随访截止日期。不良反应根据 WHO 抗肿瘤药物毒性反应评估标准进行，分为 0~IV 级。

### 1.4 统计分析

采用 SPSS17.0 软件进行分析，疗效分析应用  $\chi^2$  检验，生存分析用 Kaplan-Meier 法，显著性检验应用 Log-rank 检验。毒性反应采用 Fisher 精确概率法进行检验，以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 近期疗效

试验组 27 例患者全部完成化疗联合贝伐珠单抗治疗，至少 4 周期。其中 19 例完成 6 周期，

8 例完成 4 个周期；对照组 26 例患者中 20 例完成 6 周期，6 例完成 4 周期治疗。治疗结束后 1 个月评估疗效，见表 2。

表 2 两组患者近期疗效比较

组别	例数	CR	PR	SD	PD	RR*	DCR**
试验组	27	1	5	17	4	6 (24.15%)	23 (86.30%)
对照组	26	0	5	13	8	5 (21.91%)	18 (61.24%)

注：DCR：疾病控制率；RR：有效率；\*： $P=0.914$ ；\*\*： $P=0.037$ 。

### 2.2 远期随访

两组患者均成功随访，对照组和试验组的中位肿瘤进展时间 (TTP) 分别为 6.7 个月 (95%CI: 5.91~7.62 个月)、10.3 个月 (95%CI: 8.73~11.21 个月)。两组差异有统计学意义 ( $\chi^2=21.005$ ,  $P=0.000$ )。中位生存时间，试验组为 18.2 个月 (95%CI: 14.89~19.13 个月)，对照组 13.6 个月 (95%CI: 12.53~15.71 个月)。两组差异有统计学意义 ( $\chi^2=6.4$ ,  $P=0.008$ )。

### 2.3 不良反应

不良反应主要表现为化疗引起的胃肠道反应，以迟发性腹泻及骨髓移植引起的白细胞下降，见表 3。

## 3 讨论

对于无法行手术根治切除的晚期转移性结直肠癌，化疗是目前主要的治疗方法。近年来新的靶向药物开始应用于临床。贝伐珠单抗是人源化单克隆抗体，可以阻断血管内皮生长因子生物活性，后者在肿瘤的发生过程中发挥着重要作用。目前有很多研究对于贝伐珠单抗联合化疗药物治疗肿瘤的疗效进行了评估。美国

表 3 两组患者的不良反应

不良反应	试验组 (n=27)				对照组 (n=26)				P*
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	
中性粒细胞减少	8	9	6	4	9	8	5	4	0.551
血小板减少	11	8	7	1	10	10	4	2	0.576
手足综合征	12	8	7	0	11	10	5	0	0.771
恶心、呕吐	9	9	2	1	8	10	4	0	0.653
口腔炎	6	1	0	0	3	2	0	0	0.846
蛋白尿	1	2	0	0	1	1	0	0	0.341
高血压	6	1	0	0	0	0	0	0	0.001

\*注：P 值比较的是两组患者发生 III、IV 级不良反应的统计学差异。

国家综合癌症网指南推荐将贝伐珠单抗联合 FOLFOX、FOLFIRI 和奥沙利铂联合卡培他滨 (CapeOX) 治疗作为转移性结直肠癌的一线治疗方案, 而且对于一线化疗后进展的转移性结直肠癌, 二线治疗也推荐采用贝伐珠单抗进行联合治疗<sup>[7]</sup>。Hurwitz 等<sup>[8]</sup>的一项大样本临床研究显示, 贝伐珠单抗联合伊立替康/5-FU (IFL) 方案治疗以前未经治疗的患者, 可以延长直肠癌患者的生存期。这项关键性的临床试验中, 贝伐珠单抗治疗组的生存期明显延长: 分别为 20.3 个月和 15.6 个月 (风险比 = 0.68,  $P < 0.001$ )。

我们的研究中, 将 IFL 方案进行改良, 5-FU/亚叶酸钙输注改为卡培他滨口服, 方案更加方便, 患者依从性更好。在本项回顾性研究中, 从近期疗效看, 试验组和对照组相似, 差异无统计学意义, 而 CR+PR+SD 方面, 试验组优于对照组, 说明贝伐珠单抗的加入在晚期结直肠癌的疾病控制方面起到了很好的效果。从远期效果看, 贝伐珠单抗联合化疗充分体现独特的作用。试验组 TTP 为 10.3 个月, 优于对照组的 6.7 个月; 中位总生存时间, 试验组为 18.2 个月, 亦优于对照组的 13.6 个月, 且差异有统计学意义。由于患者入组时多为二线用药, 故上述结果与国外文献报道仍有差距<sup>[9]</sup>。但总结本院单

中心的结果仍反映出贝伐珠单抗联合化疗确可以延长国人晚期结直肠癌的生存期, 未来应扩大病例及多中心研究以验证上述结果。

#### 【参考文献】

- [1] Haydon A. Adjuvant chemotherapy in colon cancer: what is the evidence? [J]. Internal Medicine Journal, 2003, 33 (3): 119-124.
- [2] 刁畅, 程若川, 张建旺. 卡培他滨联合奥沙利铂辅助化疗方案治疗 III 期结直肠癌临床观察 [J]. 中华肿瘤杂志, 2008, 30(2): 147-149.
- [3] Rocha JA. Bevacizumab in combination with irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin given as first-line treatment of metastatic colorectal cancer [J]. Anti-Cancer Drugs, 2011, (Suppl): S9-S13.
- [4] 杨冬阳, 黎莹, 刘建化. 转移性结直肠癌化疗控制后卡培他滨维持治疗分析 [J]. 实用医学杂志, 2013, 29(8): 1299-1300.
- [5] Ferrara N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor [J]. J Mol Med, 1999, (77): 527-543.
- [6] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, (45): 228-247.
- [7] 粟英, 罗聪. 贝伐珠单抗治疗结直肠癌的研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2012, 21(24): 2903-2906.
- [8] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer [J]. N Eng J Med, 2004, 350(23): 2335-2342.
- [9] Doi T, Boku N, Kato K, et al. Phase I/II study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) plus bevacizumab as first-line therapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer [J]. Jpn J Clin Oncol, 2010, 40 (10): 913-920.

## 本刊网络稿件采编系统及网站正式开通

尊敬的各位作者、读者、编委、通讯编委与审稿人:

为方便广大读者、作者了解本刊, 同时提高稿件处理和办公效率, 本刊网络稿件采编系统及网站于 2014 年 9 月正式投入使用。

届时登录本刊网站 (www.lcywzlzz.com) 免费注册用户名后, 可以实现网上投稿、网上审稿、稿件处理进度查阅等工作。作者可在线查询稿件处理进度、打印稿件修改要求、可自动记录所有与投稿相关的与编辑部的邮件往来、可以下载清样文件并标记后上传、可查询各种费用缴纳等情况; 审稿专家可随时浏览审稿费的领取记录和编辑部的催审记录、可不需注册直接作为作者进行投稿、可自动记录与编辑部的往来邮件。

Email Alert 服务可为您在线订阅本刊提供方便。

欢迎登陆访问。