

# 贝伐珠单抗联合化疗治疗复治转移性结直肠癌的疗效观察

张秀凤<sup>1</sup> 顾人东<sup>1</sup> 石燕<sup>2</sup> 茅慧<sup>2</sup> 陈杨<sup>2</sup> 陈丽<sup>2</sup> 戴广海<sup>2\*</sup>

1 日照市中医医院肿瘤科 (山东 日照 276800)

2 中国人民解放军总医院肿瘤内科 (北京 100853)

**【摘要】目的:** 观察贝伐珠单抗 (bevacizumab, Bev) 联合化疗治疗复治转移性结直肠癌 (mCRC) 的疗效和不良反应。**方法:** 回顾分析 2010 年 1 月 – 2013 年 12 月在解放军总医院接受 Bev 联合化疗二线及以上治疗的 mCRC 60 例。采用实体肿瘤疗效评价标准 (RECIST) 1.0 版评价疗效, Kaplan-Meier 法进行生存分析。**结果:** 60 例 mCRC, 9 例部分缓解 (PR), 36 例稳定 (SD), 客观缓解率 (ORR) 为 15%, 疾病控制率 (DCR) 为 75.0%。二线治疗的 39 例中 PR 5 例, SD 23 例, ORR 12.8%, DCR 71.8%。三线治疗的 28 例中 PR 4 例, SD 16 例, ORR 14.3%, DCR 71.4%。三线以上治疗的 9 例中 PR 0 例, SD 6 例, DCR 66.7%。二线治疗的中位无进展生存期 (mPFS) 及总生存 (mOS) 分别为 3.4 月和 10.2 月; 三线及三线以上治疗的 mPFS 分别为 4.8 月和 2.8 月, mOS 分别为 9.4 月和 10.9 月。Bev 相关不良反应包括蛋白尿、出血、高血压, 均为 1~2 级。**结论:** Bev 联合化疗三线及三线以上治疗 mCRC 展现了较好的疾病控制率及生存获益, 且在初次 Bev 治疗进展后更改化疗方案继续使用 Bev 仍可临床获益。多线及后线应用 Bev 联合化疗并未增加不良反应发生率, 不良反应可耐受其发生机制尚不明确, 多种危险因素可使其发生风险增加, 临床中应注意对高危患者的识别和管理。

**【关键词】** 贝伐珠单抗; 化疗; 转移性结直肠癌

**【中图分类号】** R978.7; R512.62

**【文献标志码】** A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2014.007

## Clinical Efficacy of Bevacizumab Combined with Chemotherapy in the Treatment of Refractory Metastatic Colorectal Cancer

ZHANG Xiu-feng<sup>1</sup>, GU Ren-dong<sup>1</sup>, SHI Yan<sup>2</sup>, MAO Hui<sup>2</sup>, CHEN Yang<sup>2</sup>, CHEN Li<sup>2</sup>, DAI Guang-hai<sup>2\*</sup>.

1 Department of Oncology Rizhao Hospital of TCM, Rizhao 276800, China; 2 Department of Internal Medicine-Oncology China PLA General Hospital, Beijing 100853, China.

**【Abstract】Objective:** To investigate the efficacy and toxicity of bevacizumab combined with chemotherapy for patients with refractory metastatic colorectal cancer (mCRC) as second- or later-line treatment. **Methods:** Sixty patients with mCRC treated by bevacizumab combined with chemotherapy in the PLA General Hospital from January 2010 to December 2013 were retrospectively analyzed with their overall response rate (RR), disease control rate (DCR), progression-free survival (PFS) and overall survival (OS). The tumor responses were assessed by response evaluation criteria in solid tumors guidelines (RECIST) version 1.1. The adverse reactions were evaluated by common terminology criteria for adverse events version 3.0. The survival analysis was made by Kaplan-Meier method. **Results:** Of 60 patients with mCRC, 9 patients achieved partial response (PR) and 36 patients had stable disease (SD), exhibited an RR of 15.0%, and a DCR of 75.0%. Of 39 mCRC patients in second-line treatment by chemotherapy combined with bevacizumab, PR: 5, SD: 23 patients, ORR: 12.8% and DCR:

\* 通讯作者: 戴广海 E-mail: daigh60@sohu.com

71.8%。In the third-line treatment, 4 of 28 patients were PR, 16 patients were SD, ORR:14.3%, DCR: 71.4%。In the later-line treatment, there was no PR, just 6 patients were SD, DCR: 66.7%。The median DFS and OS in the second-line treatment were 3.4 and 10.2 months respectively。In the third- and later-line treatment, the median DFS were 4.8 and 2.8 months respectively, the median OS were 9.4 and 10.9 months, respectively。The adverse events related to bevacizumab included proteinuria, hemorrhage and hypertension, which were mostly in grade I-2 and alleviated with drug treatment。**Conclusion:** The efficacy of Bevacizumab in combination with chemotherapy as second-line therapy for mCRC has not been improved significantly, but the use of bevacizumab in the three line and three line above treatment can obtain better disease control rate and survival benefit。Patients who received bevacizumab combined with chemotherapy at the first time can achieve benefit by changing chemotherapy regimen only after PD。Multi-line and the later-line application of bevacizumab in combination with chemotherapy did not increase the incidence of adverse reactions, and the toxicity can be well tolerated in patients with mCRC。

【Keywords】 bevacizumab; chemotherapy; metastatic colorectal cancer

结直肠癌是人类最常见的恶性实体肿瘤之一，约 25% 结直肠癌患者初诊时已有转移，在疾病进程中约有 50% 患者出现转移<sup>[1]</sup>。转移性结直肠癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC) 是导致患者死亡的重要原因。以化疗为主的综合治疗是 mCRC 的主要治疗模式。目前，随着靶向药物的问世，化疗联合靶向的治疗方案能够在不明显增加不良反应的同时进一步提高有效率，显著改善 mCRC 患者的生存及生活质量。贝伐珠单抗 (bevacizumab, Bev) 是一种重组人源化、人鼠嵌合抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的单克隆抗体，能特异性阻断 VEGF 的生物效应，抑制肿瘤血管新生，延缓肿瘤生长和转移<sup>[2-3]</sup>。2004 年美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准将贝伐珠单抗联合化疗用于 mCRC 的一线及二线治疗<sup>[4-5]</sup>。本研究回顾性分析了 2010 年 1 月 -2013 年 12 月在解放军总医院应用贝伐珠单抗联合化疗复治的 60 例 mCRC，初步观察该联合方案在一线之后治疗的临床疗效及不良反应。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料

回顾性分析 2010 年 1 月 -2013 年 12 月在解放军总医院接受贝伐珠单抗联合化疗的复治 mCRC 患者 60 例，其中男性 38 例，女性 22 例；年龄 25~75 岁，中位年龄 52 岁。有恶性肿瘤家

族史 18 例，无家族史 42 例；结肠癌 34 例，直肠癌 26 例，均经病理组织学检查确诊；高 - 中分化腺癌 6 例，中分化腺癌 29 例，中 - 低分化腺癌 14 例，低分化腺癌 3 例，粘液腺癌 8 例。其中 42 例组织标本检测了 *K-ras* 基因，25 例为突变型，17 例为野生型。贝伐珠单抗的使用情况总体来说，二线治疗 39 例，三线治疗 28 例，三线以上治疗 9 例，其中 9 例二线、三线均接受贝伐珠单抗联合不同方案的化疗，三线治疗失败后仍有 5 例继续应用贝伐珠单抗。化疗方案包括：氟尿嘧啶联合奥沙利铂 (FOLFOX)、氟尿嘧啶联合伊立替康 (FOLFIRI)、卡培他滨联合奥沙利铂 (XELOX)、卡培他滨联合伊立替康 (XELIRI)、单药卡培他滨、或奥沙利铂、或伊立替康。全部病例均有至少 1 处可测量的靶病灶；治疗前血、尿、便常规、心电图正常，肝肾、凝血功能均无明显异常，无重要脏器功能严重受损，无化疗禁忌症。KPS 评分 >60 分，接受贝伐珠单抗治疗至少 4~6 周。

### 1.2 方法

1.2.1 给药方法 60 例患者均在二线、三线或三线以上化疗同时联合使用贝伐珠单抗，化疗方案主要以含氟尿嘧啶类、奥沙利铂、伊立替康为基础，化疗药物剂量参照 2014 版 NCCN 指南 V2 推荐<sup>[6]</sup>。贝伐珠单抗 (罗氏公司产品) 的具体用法为  $5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  或  $7.5\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，静滴

30~90min, 首次输注时间不少于 90min, 每 2 周或 3 周 1 次, 与化疗方案同步, 一般完成 4~6 周化疗进行疗效评价。

1.2.2 复查及评价方法 接受联合治疗后, 每周行血常规检查, 每 2~3 周行心电图、肝肾及凝血功能检查, 每 4~6 周行 CT/MRI、浅表淋巴结超声等针对靶向的影像学检查, 必要时行 PET/CT、全身骨扫描, 进行疗效判定。疗效评价标准按照实体肿瘤疗效评价标准 (RECIST) 1.0 版分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、病情稳定 (SD) 及病情进展 (PD)。客观缓解率 (ORR) 为 CR+PR 的例数占所有病例的百分比, 疾病控制率 (DCR) 为 CR+PR+SD 的例数占所有病例的百分比。无进展生存期 (PFS) 为从贝伐珠单抗联合化疗开始至疾病进展或死亡的时间。不良反应按照美国癌症研究所常见毒性判定标准 (NCI-CTC) 3.0 版进行评价<sup>[7]</sup>。

1.2.3 随访 随访截止时间为 2013 年 12 月 31 日, 随访时间为 2.0~52.5 个月, 中位随访时间为 18.2 个月。

1.2.4 统计分析 采用 SPSS 19.0 版统计软件进行处理。生存分析用 Kaplan-Meier 法进行。

## 2 结果

### 2.1 近期疗效

至随访截止时间, 60 例患者均完成 6 周以上治疗, 中位治疗时间 15.8 周, 均可评价其近期临床疗效。贝伐珠单抗联合化疗总体 PR 9 例 (15%), SD 36 例 (60.0%), PD 15 例 (25.0%), ORR 为 15%, DCR 为 75.0%。接受二线治疗的 39 例患者中 PR 5 例 (12.8%), SD 23 例 (59.0%), PD 11 例 (28.20%), ORR 为 12.8%, DCR 为 71.8%。三线治疗的 28 例患者中 PR 4 例 (14.3%), SD 16 例 (57.1%), PD 8 例 (28.6%), ORR 为 14.3%, DCR 为 71.4%。三线以上治疗的 9 例患者中 PR 0 例 (0%), SD 6 例 (66.7%), PD 3 例 (33.3%), DCR 为 66.7%。详见表 1。

表 1 贝伐珠单抗联合化疗治疗复治转移性结直肠癌 60 例患者近期疗效评价 [例数 (所占百分比 %)]

治疗方案	例数	CR	PR	SD	PD
总体	60	0(0.0)	9(15.0)	36(60.0)	15(25.0)
二线	39	0(0.0)	5(12.8)	23(59.0)	11(28.2)
三线	28	0(0.0)	4(14.3)	16(57.1)	8(28.6)
三线以上	9	0(0.0)	0(0.0)	6(66.7)	3(33.3)

### 2.2 远期疗效

全组患者中二线化疗联合贝伐珠单抗治疗的中位 PFS (mPFS) 及中位 OS(mOS) 分别为 3.4 个月及 10.2 个月。三线及三线以上化疗联合贝伐珠单抗治疗的 mPFS 分别为 4.8 个月和 2.8 个月, mOS 分别为 9.4 个月和 10.9 个月。详见表 2。

表 2 贝伐珠单抗联合化疗治疗复治转移性结直肠癌 60 例患者远期疗效评价 (月)

治疗方案	mPFS	mOS
二线	3.4(1.3~14.8)	10.2(2.0~29.9)
三线	4.8(1.5~8.0)	9.4(3.0~24.3)
三线以上	2.8(1.5~9.6)	10.9(5.9~26.1)

### 2.3 不良反应

全组患者均可评价不良反应, 未发现治疗相关性死亡。常见的不良反应主要是化疗药物相关的, 包括骨髓抑制 (白细胞减少、血小板减少)、恶心呕吐、腹泻、肝功能损伤、神经毒性等, 均以 1~2 级为主, 3~4 级少见, 其中主要 3~4 级不良反应包括白细胞减少 (11.7%)、血小板减少 (5.0%)、恶心呕吐 (28.3%) 等。详见表 3。

表 3 贝伐珠单抗相关的不良反应 [例数 (所占百分比 %)]

不良反应	1~2 级	3~4 级
白细胞减少	30(50.5)	7(11.7)
血小板减少	10(16.7)	3(5.0)
恶心	34(56.7)	14(23.3)
呕吐	23(38.3)	3(5.0)
腹泻	16(26.7)	2(3.3)
神经毒性	6(10.0)	2(3.3)
肝功能异常	10(16.7)	0(0.0)
高血压	1(1.7)	0(0.0)
出血	4(6.7)	0(0.0)
蛋白尿	14(23.3)	0(0)
胃肠道穿孔	0(0.0)	0(0.0)

### 3 讨论

化疗是 mCRC 的主要治疗手段之一,其常用药物包括 3 大类,即氟尿嘧啶及其衍生物、奥沙利铂及以伊立替康。大量临床研究表明,以奥沙利铂或者伊立替康为主的化疗方案大大改善晚期结直肠癌的总生存,并将其作为进展期结直肠癌患者的一线或二线的标准化疗方案<sup>[8-9]</sup>。但因化疗的不良反应以及肿瘤耐药等原因,多数患者在一线治疗后仍会出现病情进展,进入二线、三线及三线以上的治疗过程,此时药物选择成为其瓶颈。作为血管生成抑制剂的贝伐珠单抗的问世为复治转移性结直肠患者带来了曙光。

2004 年 2 月美国 FDA 批准贝伐珠单抗与标准 IFL 方案联合用于 mCRC 的一线治疗<sup>[4]</sup>。Hurwitz 等<sup>[10]</sup>通过前瞻性大样本的 III 期临床研究,证实了贝伐珠单抗+IFL 方案可以提高进展期结直肠癌的疗效,并分别延长了患者的 mOS 和 mPFS 为 4.7 个月和 4.4 个月。随后, Van 等<sup>[11]</sup>项研究进一步证实了贝伐珠单抗联合 FOLFOX、XELOX、FOLFIRI 治疗转移性结直肠的临床疗效及生存获益。

在转移性结直肠的二线治疗中,贝伐珠单抗亦发挥了较好的疗效。ECOG 3200 研究<sup>[12]</sup>比较了单独应用 FOLFOX 方案、FOLFOX+ 贝伐珠单抗治疗一线化疗失败的 mCRC 患者的疗效,两组有效率分别为 8.6% 和 22.7%,联合治疗组较单用化疗组的 mPFS 和 mOS 分别延长了 2.6 个月和 2.1 个月。2006 年 6 月美国 FDA 批准了贝伐珠单抗联合 FOLFOX 方案作为 mCRC 的二线治疗<sup>[5]</sup>。

本项回顾性研究显示,在二线治疗中接受贝伐珠单抗联合化疗 ORR 为 12.8%,DCR 为 71.8%,mPFS 3.4 个月。ORR 似乎并不令人满意,与 Chen 等<sup>[13]</sup>的研究结果相似,提示在二线治疗中使用贝伐珠单抗并未显著提高客观疗效,但疾病控制率较高。而研究还发现在三线治疗使用贝伐珠单抗,仍能够获得 14.3% 的 ORR 和 4.8 个月的 mPFS,并且在三线以上治疗中加用贝伐珠单抗,亦可获得 66.7% 的 DCR 和 2.8 个月的 mPFS。提示即便是三线及以上治疗,贝伐珠单抗联合化疗仍能获得较好的疗效及生存获益。

本研究 60 例患者中,9 例在二线治疗进展后更改化疗方案并继续应用贝伐珠单抗,其中 8 例患者的疗效评价均为 SD;5 例三线治疗进展后继续使用贝伐珠单抗,仍有 3 例获得 SD。Grothey 等<sup>[14]</sup>研究结果提示,初次应用贝伐珠单抗治疗进展后,更改化疗方案继续应用贝伐珠单抗仍然可提高患者的总生存。

本研究并未观察到多线治疗的患者出现严重不良反应。常见不良反应主要是化疗相关的,包括骨髓抑制(白细胞减少、血小板减少)、恶心呕吐、腹泻、肝功能损伤、神经毒性等,以 1~2 度为主。而贝伐珠单抗相关的不良反应发生率较低,即便三线及三线以上应用,也未见到不良反应发生的增加,全组未观察到严重出血、穿孔及动静脉血栓事件。所有级别不良反应在对症处理后未影响后续治疗。

综上所述,贝伐珠单抗联合化疗二线治疗 mCRC 的疗效未见明显提高,但在三线及三线以上治疗中使用贝伐珠单抗可获得较好的疾病控制率及生存获益,而且在初次应用贝伐珠单抗治疗进展后更改化疗方案继续使用仍可获得临床获益。贝伐珠单抗有望在多线治疗中给患者带来希望,但疗效及生存获益仍需要在大样本的前瞻性研究中进一步探索与证实。

#### 【参考文献】

- [1] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009[J]. CA Cancer J Clin, 2009, 59(4): 225-249.
- [2] de Castro Junior G, Puglisi F, de Azambuja E, et al. Angiogenesis and cancer: A cross-talk between basic science and clinical trials (the do ut des paradigm)[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2006, 59(1): 40-50.
- [3] Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy[J]. Science, 2005, 307(5706): 58-62.
- [4] Takahashi S. Vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptors and their inhibitors for antiangiogenic tumor therapy[J]. Biol Pharm Bull, 2011, 34(12): 1785-1788.
- [5] Cohen MH, Gootenberg J, Keegan P, et al. FDA drug approval summary: bevacizumab plus FOLFOX4 as second-line treatment of colorectal cancer[J]. Oncologist, 2007, 12(3): 356-361.

(下转第 34 页)