

贝伐单抗二线治疗转移性结直肠癌的临床观察

茅慧 石燕 王治宽 吕瑶 戴广海[△]

(解放军总医院肿瘤综合治疗科 北京 100853)

摘要 目的 观察贝伐单抗二线治疗转移性结直肠癌患者的临床疗效和毒副反应。方法 回顾性分析 2008 年 8 月至 2011 年 10 月我院经组织病理学证实的转移性结直肠癌患者 21 例,一线治疗进展后,二线治疗方案中加用贝伐单抗,用法为 5mg/kg,每 2-3 周 1 次,与化疗方案同步。化疗方案以奥沙利铂及伊立替康为基础,完成 2-3 周期治疗后评定疗效,观察毒副反应。结果 21 例患者中 PR1 例,SD11 例,PD9 例,客观缓解率为 4.8%,疾病控制率为 57.1%,中位 TTP 为 3.7 个月。患者出现的不良反应有骨髓抑制、皮疹、恶心呕吐、腹泻、肝功能损害、神经毒性等,贝伐单抗所致高血压的发生率为 14.3%(3/21),鼻衄发生率为 4%(2/21)。结论 二线治疗中使用贝伐单抗,对一线治疗进展后的转移性结直肠癌疗效有限,毒副反应可耐受。

关键词 贝伐单抗;化疗;毒副反应;转移性结直肠癌

中图分类号 R735.3 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2012)15-2959-03

The Clinical Observation of Bevacizumab in the Second-line Treatment of Patients with Metastatic Colorectal Cancer

MAO Hui, SHI Yan, WANG Zhi-kuan, LV Yao, DAI Guang-hai[△]

(Department of multimodality therapy of oncology, PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical efficiency and toxicity of bevacizumab on the second-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. **Methods:** From August, 2008 to October, 2011, retrospective analysis of 21 cases with metastatic colorectal cancer were performed. All the diagnosis were confirmed by histopathology. Patients were treated with bevacizumab 5mg/kg every 2 to 3 weeks combined with irinotecan-based and oxaliplatin-based chemotherapy regimens after failure of the first-line treatment. The therapy effect and toxicity were evaluated after every two to three cycles. **Results:** In these 21 cases, the cases of PR, SD, PD were 1, 11 and 9, the ORR (objective response rate) and DCR (disease control rate) were 4.8% and 57.1% and the median TTP (time to progression) was 3.7 months. The mainly adverse reactions of these patients were marrow suppression, exanthems, nausea and vomiting, diarrhea, liver damage and neurotoxicity. The incidence of bevacizumab-induced hypertension and epistaxis were 14.3%(3/21) and 4%(2/21). **Conclusion:** The therapy effect of bevacizumab in the second-line treatment after the progression in patients with metastatic colorectal cancer was limited. The toxicity could be acceptable.

Key words: Bevacizumab; Chemotherapy; Toxicity; Metastatic Colorectal Cancer

Chinese Library Classification: R735.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)15-2959-03

前言

结直肠癌是世界上第 3 位常见的恶性肿瘤,约 25%的结直肠癌患者在初诊时已有潜在转移,在整个疾病进程中大约有 50%患者出现转移。转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)是导致肿瘤患者死亡的一个重要原因。回顾性分析我院 2008 年 8 月-2011 年 10 月收治的 21 例转移性结直肠癌患者,一线治疗进展后,二线治疗方案中加用贝伐单抗,观察患者的近期临床疗效及不良反应。发现二线治疗中使用贝伐单抗对一线治疗进展后的转移性结直肠癌疗效有限,毒副反应可耐受。

1 资料与方法

作者简介 茅慧(1983-),女,硕士研究生,医师,主要研究方向:肿瘤学 E-mail: michaelia814105@hotmail.com

△通讯作者 戴广海, Tel: 13466338639, 010-66937231

(收稿日期: 2012-01-23 接受日期: 2012-02-20)

1.1 一般资料

回顾性分析 2008 年 8 月-2011 年 10 月我院收治的转移性结直肠癌患者 21 例,其中结肠癌患者 15 例,直肠癌患者 6 例,均经病理组织学检查确诊。其中男性 14 例,女性 7 例。患者年龄 30-75 岁,平均年龄 51 岁。病理分型高-中分化腺癌 3 例,中分化腺癌 12 例,中-低分化腺癌 5 例,粘液腺癌 1 例。其中 1 个器官发生远处转移 6 例,2 个及以上器官发生远处转移 15 例。术后辅助及一线治疗方案包括: FOLFOX、FOLFIRI、XELOX。患者都有 CT 可评估客观疗效的肿瘤病灶,治疗前血、尿、便常规、心电图正常,肝肾功能≤正常值 1.5 倍范围,无重要器官功能严重损害,无化疗禁忌症。KPS 评分≥70,患者预计生存期≥3 个月。患者一般情况见表 1。

1.2 给药方法

21 例均在二线化疗的同时联合使用贝伐单抗,化疗方案主要以含奥沙利铂及伊立替康为基础。贝伐单抗的用法为 5 mg/kg,在化疗的前 1 天静脉滴注,第一次输注时间不少于 90 min,如无不良反应,以后每次输注时间不少于 30 min。化疗方

案 2-3 周重复,一般完成 2-3 个周期化疗评价疗效。

1.3 疗效评价及毒副反应

每位患者至少完成 4 个周期化疗,接受治疗后,每周行血常规检查,每周行心电图、肝肾功能检查,每 2-3 周期行胸部 CT、腹部 CT、盆腔 CT、浅表淋巴结超声等常规检查,必要时行 MRI、全身骨扫描及 PET-CT 扫描,复查入组患者肿瘤变化,再进行疗效判定。疗效评价标准:按 RECIST 制定的抗肿瘤药物近期客观疗效评价标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)以及进展(PD)。客观缓解率(Objective response rate ORR)为(CR+PR)的例数占所有病例的百分比,疾病控制率(Disease control rate DCR)为(CR+PR+SD)的例数占所有病例的百分比。肿瘤进展时间(Time to progression, TTP)为从二线开始应用贝伐单抗到肿瘤客观进展的时间。不良反应按 WHO 抗癌药物急性与亚急性毒性反应分度标准分为 I-IV 级。

2 结果

2.1 近期疗效分析

患者均完成 4 个以上化疗周期,均可评价其近期临床疗效。贝伐单抗联合化疗在 21 例转移性结直肠癌患者二线治疗中,PR1 例,SD11 例,PD9 例,客观缓解率 ORR 为 4.8%,疾病控制率 DCR 为 57.1%,TTP 为 3.7 个月。

2.2 毒副反应

不良反应按 WHO 抗癌药物急性与亚急性毒性反应分度标准分为 I-IV 级,密切观察患者生命体征,复查患者血常规及肝、肾功能指标。每周随访记录,患者出现的主要毒副反应有骨髓抑制(白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板下降)以及皮疹、恶心呕吐、肝功能损害、神经毒性、脱发等,以 I- 级为主,II-IV 级少见。其中 III-IV 级骨髓抑制 2 例,III 级恶心呕吐 1 例,III 级皮疹 1 例。贝伐单抗所致高血压的发生率为 14.3% (3/21),鼻发生率为 4% (2/21),经过对症处理后好转,不影响后续治疗。

3 讨论

转移性结直肠癌患者临床治疗的主要措施为化疗,常用的化疗药物包括 3 大类,即 5-FU 及其衍生物、第三代铂类及拓扑异构酶 I 抑制剂等。以奥沙利铂或伊立替康为主的化疗方案的应用已经将晚期结直肠癌患者的中位生存期从 12 个月提高到 18-21 个月^[1-3]。氟尿嘧啶联合伊立替康或者奥沙利铂的治疗方案均被证明能使患者生存获益从而作为进展期结直肠癌患者一线或二线标准的化疗方案^[6-9]。

但患者个体差异及严重的毒副反应,在一定程度上限制了化疗药物的临床应用,甚至导致化疗失败。随着对分子靶向药物的深入研究,作为血管生成抑制剂之一的贝伐单抗在结直肠癌中的临床研究结果给晚期结直肠癌患者带来了希望。

新生血管是肿瘤发生、增殖、侵袭的必要条件,而血管内皮生长因子(Human Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF)是影响新生血管形成的最重要因素。研究表明约 50% 的结直肠癌有 VEGF 表达^[10-12],其表达似与肿瘤预后较差有关^[13,14]。贝伐单抗是一种重组人源化单克隆 IgG 抗体,它与 VEGF 高亲和力结合,防止 VEGF 与其在内皮细胞表面的受体(Flt-1 和 KDR)

表 1 患者特征

Table 1 Patient Characteristics

所有患者(All Treated Patients) (N=21)	
年龄(Age)	30-75
性别(Gender) n(%)	
男性(Male)	14(66.7%)
女性(Female)	7(33.3%)
KPS Score n(%)	
90	17(80.9%)
80	3(14.3%)
70	1(4.8%)
转移部位(Metastatic Site)n(%)	
1 个器官(One Organ)	6(28.6%)
2 个及以上器官(Two More Organs)	15(71.4%)
病理(Histological Differentiation)	
高-中分化(Well-moderate)	3(14.3%)
中分化(Moderate)	12(57.1%)
中-低分化(Moderate-poor)	5(23.8%)
粘液腺癌(Mucinous adenocarcinoma)	1(4.8%)

相互作用。在血管发生体外模型中 VEGF 与其受体结合会导致内皮细胞增殖和新血管生成,给予异种移植结肠癌的裸鼠(无胸腺)贝伐单抗可以使微血管生成减少,抑制转移性疾病发展^[15-17]。

本研究表明,转移性结直肠癌患者首次进展后在二线治疗中应用贝伐单抗,ORR 为 4.8%,DCR 为 57.1%,TTP 为 3.7 个月。Giantonio 等比较了单独应用 FOLFOX4 或联合高剂量贝伐单抗二线治疗进展期结直肠癌患者的疗效^[18]。结果显示联合治疗组中位总生存期提高 17%,两组 PFS 分别为 7.4 和 5.5 个月(P=0.0003)。与 Giantonio 等的研究相比,似乎 TTP 并未得到令人满意的延长,但在另一项 Chen 等的研究中,比较了 5-FU/LV 联合低剂量贝伐单抗(5mg/kg,每两周一次)的疗效,初选患者为接受过以伊立替康和奥沙利铂为基础化疗方案的进展期结直肠癌患者,客观缓解率接近 2%,中位 TTP 为 3.7 个月^[19]。本研究获得了与 Chen 等研究中相近的 ORR 及 TTP,认为二线治疗中使用贝伐单抗,对一线治疗进展后的转移性结直肠癌疗效有限。由于研究中近期患者尚在治疗中,难以统计总生存期,将在后续治疗中继续观察。

肿瘤患者治疗中另一方面我们较为关注的因素即为化疗的毒副反应。在本研究中,患者出现的主要毒副反应有骨髓抑制(白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板下降)、皮疹、恶心呕吐、腹泻、肝功能损害、神经毒性等,以 I- 级为主,III-IV 级少见。其中 III-IV 级骨髓抑制 2 例,III 级恶心呕吐 1 例,III 级皮疹 1 例。贝伐单抗的作用原理不同于化疗药物,其毒性作用主要为高血压(3%-16%)、蛋白尿(1%-2%)、动脉血栓形成(3.8%)、影响

创伤愈合(1%-2%)、出血(2%-9.3%)和胃肠道穿孔(1.5%)。这些事件的严重程度大多为轻至中度,临床上可控制或较为罕见^[20,21]。本研究中贝伐单抗所致高血压的发生率为 14.3%(3/21),鼻发生率为 4%(2/21),经过对症处理后好转,不影响后续治疗,与贝伐单抗所致高血压、出血相关报道中发生率相符,未见其他贝伐单抗相关毒副反应。

本研究与国外相关临床研究结果相近,发现二线治疗中使用贝伐单抗,对一线治疗进展后的转移性结直肠癌疗效有限,因此贝伐单抗在晚期结直肠癌二线治疗中的疗效仍需进一步的临床研究证明。

参考文献(References)

- [1] Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine,irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO)[J]: a phase III randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2007,370(9582):135-142
- [2] Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS) [J]. A randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2007,370(9582):143-152
- [3] Diaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-España A, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as firstline therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2007,25(27):4224-4230
- [4] Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(27):4217-4223
- [5] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2004,350(23):2335-2342
- [6] Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer: Irinotecan Study Group [J]. *N Engl J Med*, 2000,343(13):905-914
- [7] Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Lancet*, 1998,352(9138):1413-1418
- [8] Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin,irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2004,22(1):23-30
- [9] Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: Interim results of a phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(11): 2059-2069
- [10] Ferrara N, Gerber HP, Lecouter J. The biology of VEGF and its receptors[J]. *Nat Med*, 2003,9(6):669-676
- [11] Gerber HP, Ferrara N. The role of VEGF in normal and neoplastic hematopoiesis[J]. *J Mol Med*, 2003,81(1): 20-31
- [12] Warren RS, Yuan H, Maffi MR, et al. Regulation by vascular endothelial growth factor of human colon cancer tumorigenesis in a mouse model of experimental liver Metastasis [J]. *J Clin Invest*, 1995,95(4):1789-1797
- [13] Lee JC, Chow NH, Wang ST, et al. Prognostic value of vascular endothelial growth factor expression in colorectal cancer patients[J]. *Eur J Cancer*, 2000,36(6):748-753
- [14] Choi HJ, Hyun MS, Jung GJ, et al. Tumor angiogenesis as a prognostic predictor in colorectal carcinoma with special reference to mode of metastasis and recurrence[J]. *Oncology*, 1998,55(6):575-581
- [15] 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
- [16] Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy[J]. *Science*, 2005,307(5706):58-62
- [17] Wang Y, Fei D, Vanderlaan M, et al. Biological activity of bevacizumab, a humanized anti-VEGF antibody in vitro [J]. *Angiogenesis*, 2004,7(4):335-345
- [18] Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX 4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200 [J]. *J Clin Oncol*, 2007,25(12):1539-1544
- [19] Chen HX, Money M, Boorn M, et al. Phase II multicenter trial of bevacizumab (BV) plus 5-FU/leucovorin (FU/LV) for advanced colorectal cancer (CRC) that progressed after standard chemotherapies: An NCI Treatment Referral Center trial (TRC-0301)[J]. *J Clin Oncol*, 2006,24(21):3354-3360
- [20] Saif MW, Mehra R. Incidence and management of bevacizumab-related toxicities in colorectal cancer [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2006,5(4):553-556
- [21] Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy[J]. *Oncology*, 2005,69(Suppl 3):25-33

(上接第 2948 页)

- [12] Clerici M, Saresella M, Trabattini D, et al. Single-cell analysis of cytokine production shows different immune profiles in multiple sclerosis patients with active or quiescent disease [J]. *Journal of neuroimmunology*, 2001,121(1-2):88-101
- [13] Zeuzem S, Hopf U, Carreno V, et al. A phase I study of recombinant human interleukin-12 in patients with chronic hepatitis C. [J] *Hepatology*, 1999,29(4):1280-1287
- [14] Amara R, Mareckova H, Urbanek P, et al. Immunological predictors of different responses to combination therapy with interferon alpha and ribavirin in patients with chronic hepatitis C [J]. *Journal of Gastroenterology*, 2003,38(3):254-259
- [15] Yoneda S, Umemura T, Katsuyama Y, et al. Association of Serum Cytokine Levels with Treatment Response to Pegylated Interferon and Ribavirin Therapy in Genotype 1 Chronic Hepatitis C Patients[J]. *Journal of infectious diseases*, 2011,203 (8):1087-1095