

## 贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期大肠癌的临床疗效

张洁, 班丽英

### ■背景资料

大肠癌作为常见的消化系恶性肿瘤之一, 其早期症状不明显, 部分仅出现隐约不适、消化不良等, 随着病情的进展, 其症状的表现也逐渐明显, 可表现为便血、腹痛、腹胀、发热等症状。该病的发病原因主要包括饮食、环境及遗传等因素, 其中高脂、低膳食纤维饮食等都是大肠癌的常见危险因素。

张洁, 班丽英, 大连医科大学附属第一医院肿瘤科 辽宁省大连市 116011

张洁, 副主任医师, 主要从事恶性肿瘤综合治疗的研究。

作者贡献分布: 本文主要由张洁与班丽英共同写作完成。

通讯作者: 班丽英, 教授, 116011, 辽宁省大连市西岗区中山路222号, 大连医科大学附属第一医院肿瘤科。

bly7011@163.com

电话: 0411-83635963

收稿日期: 2015-01-17 修回日期: 2015-02-09

接受日期: 2015-02-12 在线出版日期: 2015-04-08

### Clinical effects of bevacizumab combined with chemotherapy for advanced colorectal cancer

Jie Zhang, Li-Ying Ban

Jie Zhang, Li-Ying Ban, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Correspondence to: Li-Ying Ban, Professor, Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 222 Zhongshan Road, Xigang District, Dalian 116011, Liaoning Province, China. bly7011@163.com

Received: 2015-01-17 Revised: 2015-02-09

Accepted: 2015-02-12 Published online: 2015-04-08

### Abstract

**AIM:** To evaluate the clinical effects of bevacizumab combined with chemotherapy in the treatment of advanced colorectal cancer.

**METHODS:** One hundred and seventy-eight patients with advanced colorectal cancer were divided into either an observation group (85 cases) or a control group (93 cases). The observation group was treated by bevacizumab combined with chemotherapy, and the control group was treated by XELOX chemotherapy.

The clinical effects, side effects, and quality of life were compared for the two groups.

**RESULTS:** The response rate for the observation group was significantly better than that for the control group (67.06% vs 47.31%,  $P < 0.05$ ). The rate of bone marrow suppression for the observation group was significantly lower than that for the control group (26.32% vs 50.54%,  $P < 0.05$ ). There were no significant differences in the rates of bone marrow suppression, neurotoxicity, gastrointestinal reaction, liver and kidney toxicity, or immune system disorders (25.88% vs 26.88%, 17.65% vs 20.43%, 20.00% vs 23.66%, 15.29% vs 11.83%, 11.76% vs 8.60%,  $P > 0.05$ ). The scores of quality of life for the observation group posttreatment were similar to prior-treatment values ( $65.62 \pm 3.34$  vs  $67.83 \pm 4.06$ ,  $67.67 \pm 3.46$  vs  $69.26 \pm 3.98$ ,  $66.15 \pm 3.52$  vs  $68.11 \pm 3.96$ ,  $66.58 \pm 3.51$  vs  $68.02 \pm 4.02$ ,  $66.83 \pm 3.55$  vs  $68.39 \pm 3.81$ ,  $P > 0.05$ ). The scores of quality of life for the control group were significantly lower after treatment than prior-treatment ( $51.57 \pm 3.26$  vs  $67.89 \pm 4.11$ ,  $54.62 \pm 3.31$  vs  $69.30 \pm 3.89$ ,  $53.24 \pm 3.28$  vs  $68.15 \pm 3.92$ ,  $52.26 \pm 3.22$  vs  $67.97 \pm 4.11$ ,  $53.16 \pm 3.28$  vs  $68.41 \pm 3.80$ ,  $P < 0.05$ ).

**CONCLUSION:** Bevacizumab combined with chemotherapy has better clinical effects than chemotherapy alone in the treatment of advanced colorectal cancer, without significant impact on side effects and quality of life.

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Advanced colorectal cancer; Bevacizumab; Chemotherapy

### ■同行评议者

顾晋, 教授, 主任医师, 博士生导师, 北京大学肿瘤医院

Zhang J, Ban LY. Clinical effects of bevacizumab combined with chemotherapy for advanced colorectal cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2015; 23(10): 1674-1678 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1674.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i10.1674>

## 摘要

**目的:** 探讨对晚期大肠癌患者采用贝伐珠单抗联合化疗治疗的临床效果。

**方法:** 随机选取大连医科大学附属第一医院收治的178例晚期大肠癌患者, 按照实际治疗方案分为观察组85例和对照组93例, 观察组患者给予贝伐珠单抗联合化疗治疗, 对照组患者给予XELOX方案治疗, 比较两组患者的近期疗效、不良反应发生情况以及治疗后的生活质量。

**结果:** 观察组患者临床疗效显著优于对照组(67.06% vs 47.31%), 差异具有统计学意义( $P<0.05$ ); 两组患者骨髓抑制、神经毒性、胃肠道反应、肝肾毒性及免疫系统障碍发生率比较(25.88% vs 26.88%、17.65% vs 20.43%、20.00% vs 23.66%、15.29% vs 11.83%、11.76% vs 8.60%), 差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 观察组患者化疗后各项生活质量评分无明显变化, 与化疗前比较(65.62分 $\pm$ 3.34分 vs 67.83分 $\pm$ 4.06分、67.67分 $\pm$ 3.46分 vs 69.26分 $\pm$ 3.98分、66.15分 $\pm$ 3.52分 vs 68.11分 $\pm$ 3.96分、66.58分 $\pm$ 3.51分 vs 68.02分 $\pm$ 4.02分、66.83分 $\pm$ 3.55分 vs 68.39分 $\pm$ 3.81分, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 对照组患者化疗后各项生活质量评分均显著下降, 与化疗前比较(51.57分 $\pm$ 3.26分 vs 67.89分 $\pm$ 4.11分、54.62分 $\pm$ 3.31分 vs 69.30分 $\pm$ 3.89分、53.24分 $\pm$ 3.28分 vs 68.15分 $\pm$ 3.92分、52.26分 $\pm$ 3.22分 vs 67.97分 $\pm$ 4.11分、53.16分 $\pm$ 3.28分 vs 68.41分 $\pm$ 3.80分), 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

**结论:** 对晚期大肠癌患者采用贝伐珠单抗联合化疗治疗, 能有提高患者的近期疗效, 不增加化疗不良反应, 对患者生活质量影响较小, 值得推广。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

**关键词:** 晚期大肠癌; 贝伐珠单抗; 化疗

**核心提示:** 本研究中, 对照组通过采用奥沙利铂+卡培他滨(XELOX)方案治疗, 患者的近期疗效仅为47.31%, 远远低于观察组的67.06%, 表

明常规方案在晚期患者中的近期疗效比较差, 因此需要在临床中选择更加有效、安全的治疗方案。

张洁, 班丽英. 贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期大肠癌的临床疗效. 世界华人消化杂志 2015; 23(10): 1674-1678 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/1674.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i10.1674>

## 0 引言

大肠癌是一种较为常见的消化系统恶性肿瘤, 可发生在结肠的各个部位<sup>[1]</sup>. 临床中对晚期大肠癌主要以化疗为主, 其中以奥沙利铂+卡培他滨(XELOX)等方案为主. 贝伐珠单抗是一种人源单克隆抗体, 近年来在肿瘤中逐渐得到应用<sup>[2]</sup>. 为了分析贝伐珠单抗联合化疗方案在晚期大肠癌临床中应用价值, 大连医科大学附属第一医院对178例患者进行分析, 现报道如下。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 随机选取大连医科大学附属第一医院于2010-10/2013-09收治178例晚期大肠癌患者作为研究对象. 纳入标准: (1)符合《西医诊断学》<sup>[3]</sup>中大肠癌的相关诊断标准; (2)术后病理和临床特征确诊为TNM分期标准中IV期大肠癌者; (3)预计生存期 $>3$  mo; (4)均签署知情同意书者. 排除标准: (1)合并严重性感染者; (2)合并严重性心、肝、肾功能不全者; (3)妊娠、哺乳期妇女. 按照实际治疗方案将178例患者分为观察组85例和对照组93例. 其中观察组男37例, 女48例, 年龄为23-76岁, 平均年龄为48.6岁 $\pm$ 2.2岁; 对照组男44例, 女49例, 年龄为20-75岁, 平均年龄为47.3岁 $\pm$ 1.8岁. 两组患者的性别、年龄等一般资料差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性. 奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司生产, 国药准字H20000337); 贝伐珠单抗注射液(瑞士罗氏制药公司生产, 批准文号S20120068); 卡培他滨(上海罗氏制药有限公司生产, 国药准字J20080101).

### 1.2 方法

**1.2.1 治疗:** 观察组患者给予贝伐珠单抗联合化疗治疗, 首日奥沙利铂130 mg/m<sup>2</sup>, 2 h静脉滴注; 卡培他滨2 g/(m<sup>2</sup>·d), 口服, 2次/d, 连用14 d; 3 wk为1个治疗周期; 贝伐珠单抗注射液5 mg/kg, 1次/2 wk, 或7.5 mg/kg, 1次/3 wk. 共治疗8个周期。

## ■ 研究前沿

患者在发病时多有手术切除的机会, 但出现复发及转移的患者比较多. 临床中对于晚期大肠癌主要以化疗为主, 常见的化疗方案包括XELOX、IFL、FOLFOX等, 但整体疗效并不理想, 且不良反应较多, 不利于患者耐受, 从而限制了这些方案在晚期大肠癌中的应用。

■ 相关报道

临床研究表明, 贝伐珠单抗主要通过内皮细胞的蛋白水解分解进行代谢, 无需均通过肾脏和肝脏的消除, 从而能有效减少肝肾不良反应。

表 1 两组患者临床疗效比较  $n(\%)$

分组	$n$	CR	PR	SD	PD	总有效
观察组	85	25(29.41)	32(37.65)	13(15.29)	15(17.65)	57(67.06) <sup>a</sup>
对照组	93	16(17.20)	28(30.11)	22(23.66)	27(29.03)	44(47.31)

<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 对照组. CR: 完全缓解; PR: 部分缓解; SD: 稳定; PD: 进展.

表 2 两组患者治疗期间不良反应发生情况比较  $n(\%)$

分组	$n$	骨髓抑制	神经毒性	肠胃道反应	肝肾毒性	免疫系统障碍
观察组	85	22(25.88)	15(17.65)	17(20.00)	13(15.29)	10(11.76)
对照组	93	25(26.88)	19(20.43)	22(23.66)	11(11.83)	8(8.60)

表 3 两组患者治疗后生活质量评分比较 (mean  $\pm$  SD, 分)

分组	时间	$n$	躯体功能	心理功能	社会功能	物质生活	总分
观察组	化疗前	85	67.83 $\pm$ 4.06	69.26 $\pm$ 3.98	68.11 $\pm$ 3.96	68.02 $\pm$ 4.02	68.39 $\pm$ 3.81
	化疗后		65.62 $\pm$ 3.34	67.67 $\pm$ 3.46	66.15 $\pm$ 3.52	66.58 $\pm$ 3.51	66.83 $\pm$ 3.55
对照组	化疗前	93	67.89 $\pm$ 4.11	69.30 $\pm$ 3.89	68.15 $\pm$ 3.92	67.97 $\pm$ 4.11	68.41 $\pm$ 3.80
	化疗后		51.57 $\pm$ 3.26 <sup>a</sup>	54.62 $\pm$ 3.31 <sup>a</sup>	53.24 $\pm$ 3.28 <sup>a</sup>	52.26 $\pm$ 3.22 <sup>a</sup>	53.16 $\pm$ 3.28 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $P<0.05$  vs 同组化疗前.

对照组给予XELOX方案治疗, 首日奥沙利铂130 mg/m<sup>2</sup>, 2 h静脉滴注; 卡培他滨2 g/(m<sup>2</sup>·d), 口服, 2次/d, 连用14 d; 3 wk为1个治疗周期; 共治疗8个周期.

1.2.2 观察指标: 观察与比较两组患者的近期疗效、不良反应发生情况以及治疗后的生活质量. 其中, 生活质量评分采用李凌江等<sup>[4]</sup>制定的《生活质量综合评定问卷》进行评价.

1.2.3 疗效评价标准: 参考世界卫生组织(World Health Organization, WHO)实体瘤的疗效标准<sup>[5]</sup>对本研究结果进行判定. (1)完全缓解(complete remission, CR): 全部可见病变完全消失, 且维持时间>4 wk; (2)部分缓解(partial remission, PR): 病灶最大径及其最大垂直径的乘积减少>50%, 且维持时间>4 wk; (3)稳定(stable disease, SD): 病灶两径乘积减少<25%, 或增加<25%, 无新病灶出现; (4)进展(progressive disease, PD): 病灶两径乘积增加>25%, 或有新的病灶出现. 总有效率 = (完全缓解+部分缓解)/总例数 $\times$ 100%

统计学处理 采用SPSS19.0统计软件进行统计分析, 计量资料结果用mean $\pm$ SD表示, 治

疗前后及组间比较用 $t$ 检验, 计数资料以构成比表示, 用 $\chi^2$ 检验.  $P<0.05$ 为差异有统计学意义.

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组患者临床疗效显著优于对照组, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ )(表1).

2.2 两组患者治疗期间不良反应发生情况比较 两组患者骨髓抑制、神经毒性、肠胃道反应、肝肾毒性及免疫系统障碍发生率比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )(表2).

2.3 两组患者化疗后生活质量评分比较 观察组患者化疗后各项生活质量评分无明显变化, 与化疗前比较, 差异无统计学意义( $P>0.05$ ); 对照组患者化疗后各项生活质量评分均显著下降, 与化疗前比较, 差异有统计学意义( $P<0.05$ )(表3).

3 讨论

大肠癌作为常见的消化系恶性肿瘤之一, 其早期症状不明显, 部分仅出现隐约不适、消化不良等, 随着病情的进展, 其症状的表现也逐渐明



显,可表现为便血、腹痛、腹块、发热等症状<sup>[6]</sup>。该病的发病原因主要包括饮食、环境及遗传等因素,其中高脂、低膳食纤维饮食等都是大肠癌的常见危险因素。患者在发病时多有手术切除的机会,但出现复发及转移的患者比较多。临床中对于晚期大肠癌主要以化疗为主,常见的化疗方案包括XELOX、IFL、FOLFOX等,但整体疗效并不理想,且不良反应较多,不利于患者耐受,从而限制了这些方案在晚期大肠癌中的应用<sup>[7]</sup>。本研究中,对照组通过采用XELOX方案治疗,患者的近期疗效仅为47.31%,远远低于观察组的67.06%,表明常规方案在晚期患者中的近期疗效比较差。因此需要在临床中选择更加有效、安全的治疗方案。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是一种常见的促血管生成因子,其能促进血管内皮细胞增殖及促进新生血管的生成<sup>[8]</sup>。临床研究<sup>[9]</sup>表明,肿瘤细胞能分泌与旁分泌出VEGF,从而进行肿瘤血管内皮细胞刺激,促使内皮细胞增殖、迁移及肿瘤持续生长,且提高血管通透性,导致周围组织纤维蛋白沉着及内皮细胞浸润,使肿瘤细胞进入新生血管,从而促进肿瘤转移。大肠癌患者的肿瘤组织与血清中的VEGF呈高表达,且和肿瘤转移、复发有关。故VEGF可作为抗结肠癌血管生成治疗的重要靶点。

本研究中,观察组的总有效率为67.06%,显著高于对照组的47.31%,表明贝伐珠单抗联合化疗能获得较好的近期疗效。主要是由于贝伐珠单抗是一种重组的人类单克隆抗体,也是一种可抑制肿瘤血管生成的药物<sup>[10]</sup>。该药物的作用机制为通过结合VEGF及抑制生物活性,从而抑制内皮细胞的有丝分裂,使血管通透性增加及减少新生血管的形成,从而起到抑制肿瘤生长及转移的目的<sup>[11,12]</sup>。临床研究<sup>[13]</sup>表明,贝伐珠单抗主要通过内皮细胞的蛋白水解分解进行代谢,无需均通过肾脏和肝脏的消除,从而能有效减少肝肾不良反应。本研究中两组患者骨髓抑制、神经毒性、胃肠道反应、肝肾毒性及免疫系统障碍发生率基本相似,表明贝伐珠单抗不会增加患者化疗不良反应发生率。而奥沙利铂作为第三代的铂类抗肿瘤药物,可用于经氟脲嘧啶治疗失败后的结肠癌转移患者中,能取得较好的治疗效果<sup>[14]</sup>。而且,相对于顺铂,奥沙利铂引起的不良反应更少,且程度

更轻,更有利于患者耐受<sup>[15]</sup>。另外,贝伐珠单抗还能有效促进肿瘤血管正常化,促使组织间隙压下降及减少血管通透性,使达到肿瘤细胞的化疗药物浓度增加,从而起到增效的作用<sup>[16]</sup>。本研究中观察组患者化疗后各项生活质量评分与化疗前比较无明显变化,而对照组患者化疗后各项生活质量评分均显著下降,表明贝伐珠单抗对善患者生活质量影响较小。

总之,对晚期大肠癌患者采用贝伐珠单抗联合化疗治疗,可提高患者的近期疗效,且不增加化疗不良反应,对患者生活质量影响较小,值得推广。

#### 4 参考文献

- 1 冉飞武, 张弘纲. 晚期大肠癌化学治疗的新进展. 癌症进展 2008; 6: 229-235
- 2 张力, 王志强. 大肠癌靶向治疗进展. 中国癌症杂志 2007; 17: 18-23
- 3 王汝琨. 西医诊断学. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2008: 214-215
- 4 李凌江, 杨德森. 生活质量综合评定问卷(成人用)心理卫生评定量表手册. 北京: 中国心理卫生杂志社, 1999: 88-100
- 5 贾菲, 周小鸽. WHO肿瘤分类及诊断标准: 造血与淋巴组织肿瘤病理学和遗传学(美). 北京: 人民卫生出版社, 2006: 158-160
- 6 Salazar R, Grasselli J, Santos C, Tabernero J. Tenth anniversary of bevacizumab in colorectal cancer: has it fulfilled its promise? *Future Oncol* 2014; 10: 149-152 [PMID: 24490598 DOI: 10.2217/fon.14.6]
- 7 朱春荣, 熊峰, 朱彦博, 宋乐冬, 陶敏. 贝伐单抗联合FOLFOX4或FOLFIRI方案治疗晚期结直肠癌的临床观察. *江苏医药* 2012; 32: 2306-2307
- 8 吴晴, 李兆申. 消化系统肿瘤的分子靶向治疗. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 3666-3672
- 9 Kopetz S, Hoff PM, Morris JS, Wolff RA, Eng C, Glover KY, Adinin R, Overman MJ, Valero V, Wen S, Lieu C, Yan S, Tran HT, Ellis LM, Abbruzzese JL, Heymach JV. Phase II trial of infusional fluorouracil, irinotecan, and bevacizumab for metastatic colorectal cancer: efficacy and circulating angiogenic biomarkers associated with therapeutic resistance. *J Clin Oncol* 2010; 28: 453-459 [PMID: 20008624 DOI: 10.1200/JCO.2009.24.8252]
- 10 魏世东, 孙劲文. 贝伐单抗联合化疗治疗晚期结直肠癌疗效分析. *临床和实验医学杂志* 2014; 17: 292-294
- 11 柴延兰, 肖菊香, 锁爱莉, 侯银银, 邢雯, 王颖, 陈海艳. 贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期结直肠癌的临床观察. *现代肿瘤医学* 2013; 28: 2040-2043
- 12 房智慧, 马会芳, 张凯, 张伟杰, 王留兴. 贝伐单抗联合XELOX方案治疗晚期结直肠癌的临床观察. *实用医学杂志* 2013; 30: 3928-3930
- 13 赵静, 张文, 李文桦, 朱丹. 贝伐单抗联合化疗治疗晚期结直肠癌的临床观察. *中国癌症杂志* 2011; 21: 799-802
- 14 姚彪, 徐润, 魏万高, 商妮妮, 杨丽芬. 奥沙利铂联合氟尿嘧啶、亚叶酸钙治疗转移性大肠癌的临床疗效. *世界华人消化杂志* 2014; 22: 149-152
- 15 Tsuchida K, Asari M, Numata K, Yoshida T, Osaragi T, Yoneyama K, Kasahara A, Yamamoto

#### 同行评价

本研究选题实用, 语言流畅, 有较好的可读性。

- Y, Rino Y, Masuda M. [Feasibility of bevacizumab for elderly patients with metastatic colorectal cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2012; 39: 1379-1383 [PMID: 22996773]
- 16 Hoff PM, Hochhaus A, Pestalozzi BC, Tebbutt NC, Li J, Kim TW, Koynov KD, Kurteva G, Pintér T, Cheng Y, van Eyll B, Pike L, Fielding

A, Robertson JD, Saunders MP. Cediranib plus FOLFOX/CAPOX versus placebo plus FOLFOX/CAPOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a randomized, double-blind, phase III study (HORIZON II). *J Clin Oncol* 2012; 30: 3596-3603 [PMID: 22965965 DOI: 10.1200/JCO.2012.42.6031]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》 (2011年版)

本刊讯 依据文献计量学的原理和方法, 经研究人员对相关文献的检索、计算和分析, 以及学科专家评审, 《世界华人消化杂志》再次入选《中文核心期刊要目总览》2011年版(即第六版)核心期刊。

对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被引量、被引量、他引量、被摘率、影响因子、被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web下载量等9个评价指标, 选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到60余种, 统计到的文献数量共计221177余万篇次, 涉及期刊14400余种。参加核心期刊评审的学科专家达8200多位。经过定量筛选和专家定性评审, 从我国正在出版的中文期刊中评选出1982种核心期刊。

《世界华人消化杂志》在编委、作者和读者的支持下, 期刊学术水平稳步提升, 编校质量稳定, 再次被北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》(2011年版)收录。在此, 向关心、支持《世界华人消化杂志》的编委、作者和读者, 表示衷心的感谢! (《世界华人消化杂志》编辑部)