

贝伐珠单抗联合雷替曲塞或卡培他滨治疗老年晚期结直肠癌的疗效及安全性观察

董明君 戴晓宇 赖福记 周宝锋 徐一栋

【摘要】目的 观察贝伐珠单抗联合雷替曲塞或卡培他滨治疗老年晚期结直肠癌的疗效及安全性。**方法** 将 58 例老年晚期结直肠癌患者按随机数字表法分为观察组(贝伐珠单抗联合雷替曲塞组)30 例,对照组(贝伐珠单抗联合卡培他滨组)28 例。比较两组患者临床疗效及不良反应发生率。**结果** 观察组疾病控制率(DCR)、肿瘤进展时间(TTP)为 80.0%、(8.4±1.5)个月,对照组为 78.6%、(8.2±1.6)个月;两组比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。观察组恶心呕吐、手足综合征发生率均明显低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);但两组患者血小板下降、中性粒细胞下降、贫血、转氨酶升高、高血压、蛋白尿、腹泻、口腔黏膜炎、手足综合征等不良反应发生率比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论** 贝伐珠单抗联合雷替曲塞治疗老年晚期结直肠癌的疗效确切,与联合卡培他滨方案效果相当,且患者能耐受不良反应。

【关键词】 雷替曲塞 卡培他滨 贝伐珠单抗 老年 结直肠癌

结直肠癌是常见的恶性肿瘤之一,目前尚未完全明确病因和发病机制,可能与遗传、免疫、病毒感染、环境因素(如生活习惯、体质量)等有关^[1]。近 30 年来,我国结直肠癌发病率和死亡率居高不下,尤其是 65 周岁以上人群^[2]。对于老年晚期结直肠癌的治疗,目前尚无统一的标准治疗方案,往往风险大、预后差。全身化疗是其主要治疗手段之一,但是老年患者的免疫功能低下、化疗耐受性低,且大部分患者合并多种内科疾病,因此化疗风险明显增加。贝伐珠单抗是重组的、人源化的针对血管内皮生长因子(VEGF)的单克隆抗体,主要通过抑制 VEGF 的作用从而阻断对肿瘤的血液供应,进而抑制肿瘤在体内的继续生长和扩散,达到治疗肿瘤的目的。2004 年美国食品药品监督管理局批准贝伐珠单抗联合化疗用于晚期结直肠癌的一线治疗^[3]。根据 2018 年版美国国立综合癌症网络指南,贝伐珠单抗联合卡培他滨是目前治疗老年转移性结直肠癌的推荐方案之一。雷替曲塞是一种抗叶酸制剂,主要通过抑制胸腺嘧啶合成酶活性从而抑制癌细胞生长,其效果不弱于卡培他滨。但是目前关于贝伐珠单抗联合雷替曲塞治疗老年晚期转移性结直肠癌的相关报道较少。笔者就贝伐珠单抗联合雷

替曲塞治疗老年晚期结直肠癌的疗效及安全性进行观察,并与联合卡培他滨的效果进行比较,现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2015 年 1 月至 2018 年 12 月在本院就诊的 58 例老年晚期结直肠癌患者为研究对象。入组条件:(1)经病理组织学检查确诊为 IV 期结直肠癌;(2)治疗前 KRAS、NRAS 基因检测,至少有 1 个突变;(3) BRAF 基因未突变;(4)有临床可评价的客观指标及可测量的原发灶或转移灶,经肠镜、CT、MRI 检查证实;(5)年龄 70~80 岁;(6)心、肺、肝、肾及骨髓造血功能基本正常;(7)心电图基本正常;(8)预计生存期 >3 个月;(9)功能状态(PS)评分 ≤ 2 分;(10)无完全性肠梗阻、消化道出血等。按照随机数字表法将患者分为观察组(贝伐珠单抗联合雷替曲塞组)30 例,对照组(贝伐珠单抗联合卡培他滨组)28 例。两组患者性别、年龄、肿瘤部位、病理类型等比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 1。本院经医院医学伦理委员会审查通过(临床试验注册号:宁波市第二医院 20140122),且所有患者签署知情同意书。

1.2 治疗方法 (1)观察组予贝伐珠单抗(国药准字 S20120068,上海罗氏制药有限公司),按 7.5mg/kg 静脉输注 1 次,第 1 天;雷替曲塞(国药准字 H20090325,南

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.23.2019-2256

作者单位:315010 中国科学院大学宁波华美医院肛肠外科

通信作者:董明君, E-mail:ningbo1979@126.com

表 1 两组患者一般资料比较(例)

组别	性别 (男/女,n)	年龄 (岁)	肿瘤部位 (结肠/直肠,n)	病理类型(低分化腺癌/中分化腺癌/高分化腺癌/其他腺癌)
观察组	17/13	73.8±9.8	7/23	9/16/2/3
对照组	14/14	75.2±8.1	12/16	8/12/3/5
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

京正大天晴制药有限公司),按 3mg/m²+100ml 氯化钠注射液静脉滴注 1 次,第 1 天;(2)对照组予贝伐珠单抗,按 7.5mg/kg 静脉输注 1 次,第 1 天;卡培他滨(国药准字 H20073024,上海罗氏制药有限公司),按 1 000mg/m²口服,2 次/d,第 1~14 天。每 3 个星期为 1 个疗程,治疗至病情进展。化疗时作常规预防呕吐处理。

1.3 疗效评价 每 3 个疗程进行 CT 或 MRI 检查,同时对相同靶病灶进行疗效评估。参照《实体瘤的疗效判断标准》1.1 版分为 4 个级别:疾病进展(PD)、疾病稳定(SD)、部分缓解(PR)、完全缓解(CR)。疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/总例数×100%。从治疗到 PD 的时间为肿瘤进展时间(TTP)。

1.4 不良反应评价 参照《WHO 抗肿瘤药物不良反应分级标准》。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较 两组患者 DCR 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。观察组 TTP 为(8.4±1.5)个月,与对照组(8.2±1.6)个月比较,差异亦无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 两组患者疗效比较[例(%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	DCR
观察组	30	0(0.0)	14(46.7)	10(33.3)	6(20.0)	24(80.0)
对照组	28	0(0.0)	11(39.3)	11(39.3)	6(21.6)	22(78.6)

2.2 两组患者不良反应比较 两组患者常见不良反应为消化道症状(包括恶心呕吐、腹泻等)、骨髓抑制、手足综合征、肝功能损害等。观察组恶心呕吐、手足综合征发

生率均明显低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);但两组患者血小板下降、中性粒细胞下降、贫血、转氨酶升高、高血压、蛋白尿、腹泻、口腔黏膜炎、手足综合征等不良反应发生率比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 3。

3 讨论

结直肠癌发病较隐匿,早期症状不典型,大部分患者临床确诊时已处于中晚期。然而,早期肠癌治疗效果较为理想,晚期患者的治疗效果往往欠佳,尤其是老年患者的治愈率更低,死亡率更高^[4]。对于此类患者,目前化疗或化疗联合靶向治疗是主要手段。对于结直肠癌二线治疗,目前临床上多采取以 5-氟尿嘧啶(5-Fu)为基础的化疗方案^[5]。常见的肠癌相关化疗药物包括卡培他滨、伊立替康、奥沙利铂等。近年来,随着新型化疗药物(如雷替曲塞、贝伐珠单抗、西妥昔单抗等新型分子靶向治疗药物)的研发使用,为患者提供了更多的选择^[6]。由于老年患者常常合并心脑血管等内科疾病,免疫功能低下,不能耐受大剂量规范化疗,因此目前关于老年晚期结直肠癌的化疗方案尚存在争议。

VEGF 是细胞产生的一种糖蛋白,是肿瘤血管生成以及肿瘤进展的关键介导因子。它主要通过促进血管生长,从而促进肿瘤的生长、发展^[7]。研究表明,结直肠癌患者 VEGF 表达增高与复发转移危险性增加相关^[8]。贝伐珠单抗是一种新型 VEGF 的单克隆抗体,主要通过抑制 VEGF 的作用从而阻断对肿瘤的血液供应,使其缺少所需的血液和氧分,抑制肿瘤在体内继续生长与扩散,从而达到抑制肿瘤生长的目的^[9-10]。卡培他滨是目前常用的化疗药物,因其给药途径方便、不良反应小,在临床上广泛使用。卡培他滨是一种 5-Fu 前体药物,口服经肠道直接吸收,最终被激活转化为 5-Fu 并促进结直肠癌细胞凋亡^[11]。美国国立综合癌症网指南推荐贝伐珠单抗联合卡培他滨为老年转移性结直肠癌的标准治疗方案之一。但近年来也有学者指出,卡培他滨服药时间较长,3 周中有 2 周需要服药,部分患者口服卡培他滨后亦出现严重不良反应,包括心脏负担加重^[12]、恶心呕吐、手足综合征、口腔黏膜炎等,会影响化疗效果和患者生活质量。雷替曲塞是近年来研究较多的新型化疗药物,与 5-

表 3 两组患者不良反应比较[例(%)]

组别	n	恶心呕吐	血小板下降	中性粒细胞下降	贫血	转氨酶升高	高血压	蛋白尿	腹泻	口腔黏膜炎	手足综合征
观察组	30	10(33.3)	7(23.3)	9(30.0)	9(30.0)	12(40.0)	8(26.7)	3(10.0)	10(33.3)	5(16.7)	2(6.7)
对照组	28	17(60.7)	17(60.7)	7(25.0)	8(28.6)	9(32.1)	9(32.1)	3(10.7)	10(35.7)	7(25.0)	15(53.6)
P 值		<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

Fu 相比,雷替曲塞是直接、特异性的胸苷酸合成酶抑制剂^[14]。它经肿瘤细胞摄取后可代谢为多聚谷氨酸,通过抑制胸腺嘧啶合成酶活性从而抑制细胞的 DNA 合成,最终导致肿瘤细胞凋亡^[14]。雷替曲塞在细胞内停留时间较长,半衰期为 198h^[15-16]。2012 年在欧洲肿瘤内科学会年会上公布了 ARCTIC 试验结果^[17]:对于使用 5-Fu 已发生心脏不良事件或合并心脏基础疾病的患者,雷替曲塞可作为一种安全替代和选择。侍羽等^[18]对老年晚期结直肠癌患者单独使用雷替曲塞治疗,也取得了较理想的疗效,且化疗不良反应轻微,患者耐受性良好。

本研究结果显示,两组患者 DCR 及 TTP 接近。观察组恶心呕吐、手足综合征发生率明显低于对照组,而在其他方面(血小板下降、中性粒细胞下降、贫血、转氨酶升高、高血压、蛋白尿、腹泻、口腔黏膜炎、手足综合征等不良反应)比较,差异均无统计学意义。这提示与贝伐珠单抗联合卡培他滨比较,联合雷替曲塞治疗老年晚期结直肠癌的疗效及安全性相当。

综上所述,贝伐珠单抗联合雷替曲塞治疗老年晚期结直肠癌的疗效确切,且能减少某些不良反应。在充分把握适应证的基础上,特别是对于心脏储备功能不全的老年晚期结直肠癌患者,可优先考虑此方案。但是贝伐珠单抗联合雷替曲塞治疗老年晚期结直肠癌的远期疗效及安全性,以及是否可作为标准一线治疗方案等,有待进一步研究证实。

4 参考文献

- [1] Watanabe T, Nishiwaki N, Kajiwara Y, et al. Efficacy of chemotherapy combined with bevacizumab for unresectable advanced or recurrent colorectal cancer[J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2013, 40(1):71-74.
- [2] 李翔, 罗良平, 万以叶, 等. 雷替曲塞单药二线治疗老年晚期结直肠癌的临床研究[J]. *实用癌症杂志*, 2017, 32(11):1838-1841.
- [3] Wu JY, Wu XN, Ding L, et al. Phase I safety and pharmacokinetic study of bevacizumab (Avastin®) in Chinese patients with advanced cancer[J]. *Chin Med J*, 2010, 123(7):901-906.
- [4] 陈幸运, 周礼鲲, 王霞, 等. 维持治疗在晚期结直肠癌化疗后达稳定患者中的价值及预后分析[J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(2):76-80. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2016.02.172.
- [5] 郭晓静, 曹妮达, 陶丽, 等. 晚期结直肠癌二线治疗研究进展[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2015, 9(7):1184-1188. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2015.07.023.
- [6] Bendell JC, Bekaii-Saab TS, Cohn AL, et al. Treatment patterns

- and clinical outcomes in patients with metastatic colorectal cancer initially treated with FOLFOX-bevacizumab or FOLFIRI-bevacizumab: results from Aries, a bevacizumab observational cohort study [J]. *Oncologist*, 2012, 17(12):1486-1495. DOI:10.1634/theoncologist.2012-0190.
- [7] Chase JL. Clinical use of anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer[J]. *Pharmacotherapy*, 2008, 28:23-30.
 - [8] Kim JY, Bae BN, Kwon JE, et al. Prognostic significance of epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor receptor in colorectal adenocarcinoma[J]. *APMIS*, 2011, 119(7):449-459. DOI:10.1111/j.1600-0463.2011.02752.x.
 - [9] Bagnasco L, Piras D, Parodi S, et al. Role of angiogenesis inhibitors in colorectal cancer: sensitive and insensitive tumors[J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2012, 12(4):303-315. DOI:10.2174/156800912800190929.
 - [10] Koukourakis GV. Has bevacizumab (Avastin) given extra therapeutic gain in metastatic colorectal cancer and malignant brain gliomas systematic review answering this question[J]. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, 2012, 6(1):70-77. DOI:10.2174/187221312798889284.
 - [11] 张科乾, 吴小姣, 余松涛, 等. 卡培他滨或贝伐单抗用于结直肠癌维持治疗的回顾性分析[J]. *第三军医大学学报*, 2018, 40(8):717-722. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201710217.
 - [12] 徐炜, 屠建国, 王际云. 雷替曲塞与 5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙联合奥沙利铂治疗晚期结直肠癌的疗效比较[J]. *中国医刊*, 2017, 52(9):50-53. DOI:10.3969/j.issn.1008-1070.2017.09.012.
 - [13] 王珺, 梁淑影, 单争争, 等. 雷替曲塞二线治疗晚期结直肠癌的疗效分析[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2017, 52(3):317-321. DOI:10.13705/j.issn.1671-6825.2017.03.019.
 - [14] 周红芬. 雷替曲塞联合奥沙利铂治疗晚期结直肠癌患者的疗效观察[J]. *临床医药文献杂志(电子版)*, 2017, 4(52):10237-10238.
 - [15] Lutrino SE, Bergamo F, Schirripa M, et al. Bevacizumab and first-line chemotherapy for older patients with advanced colorectal cancer: final results of a Community-based Observational Italian Study[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(4):2391-2399.
 - [16] 赖林, 侯恩存, 陆运鑫, 等. 雷替曲塞单药二线治疗老年晚期结直肠癌的疗效分析[J]. *中国癌症防治杂志*, 2017, 9(5):387-390.
 - [17] Ransom D, Wilson K, Fournier M, et al. Final results of Australasian Gastrointestinal Trials Group ARCTIC study: an audit of raltitrexed for patients with cardiac toxicity induced by fluoropyrimidines[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(1):117-121.
 - [18] 侍羽, 章以法. 雷替曲塞单药治疗 70 岁以上晚期结直肠癌的疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2012, 21(18):1993-1994.

(收稿日期:2019-07-31)

(本文编辑:陈丹)