

## 贝伐单抗联合卡培他滨治疗转移性 结直肠癌的临床观察

武晓楠, 赵赟博, 伍建宇, 丁 丽, 艾 斌, 李 琳, 周美珍

卫生部北京医院肿瘤内科, 北京 100730

通信作者: 赵赟博 电话: 010-85132542, 电子邮件: zhaoyb1206@163.com

**摘要:** **目的** 观察贝伐单抗联合卡培他滨治疗转移性结直肠癌的疗效及不良反应。**方法** 11例经病理组织学证实的转移性结直肠癌患者中5例应用贝伐单抗剂量为5 mg/kg, 每两周用药1次; 4例为10 mg/kg, 每两周用药1次; 2例为15 mg/kg, 每3周用药1次。应用贝伐单抗的同时联合应用卡培他滨单药化疗, 剂量为2 000 mg/(m<sup>2</sup>·d), 共14 d, 每21天重复。**结果** 5例患者获得部分缓解, 5例稳定, 1例进展。疾病控制率为90.9%。中位无进展生存期4个月, 中位总生存15个月。与贝伐单抗相关的不良反应主要有2级高血压(27.3%), 1到2级蛋白尿(36.4%), 其他不良反应有口腔黏膜炎、乏力、皮下出血等。无严重出血和血栓形成以及其他3到4级的不良反应。与卡培他滨有关的不良反应主要为手足综合征(54.6%)、腹泻(27.3%)、中性粒细胞减少(18.2%)。**结论** 贝伐单抗联合卡培他滨治疗转移性结直肠癌近期疗效肯定, 但停药后维持时间较短。总体不良反应轻, 耐受性较好。

**关键词:** 贝伐单抗; 卡培他滨; 转移性结直肠癌

**中图分类号:** R735.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-503X(2010)04-0417-04

**DOI:** 10.3881/j.issn.1000-503X.2010.04.012

## Efficacy and Safety of Bevacizumab plus Capecitabine for Metastatic Colorectal Cancer

WU Xiao-nan, ZHAO Yun-bo, WU Jian-yu, DING Li, AI Bin, LI Lin, ZHOU Mei-zhen

Department of Medical Oncology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China

Corresponding author: ZHAO Yun-bo Tel: 010-85132542, E-mail: zhaoyb1206@163.com

**ABSTRACT: Objective** To evaluate the efficacy and safety of bevacizumab plus capecitabine in treating metastatic colorectal cancer (mCRC). **Methods** Eleven patients with mCRC (6 females and 5 males) were enrolled in this study. Bevacizumab was given with 5 mg/kg every two weeks in five patients, 10 mg/kg every two weeks in four patients and 15 mg/kg every three weeks in two patients. All patients received capecitabine 2 000 mg/m<sup>2</sup> per day for 14 days. **Results** Five of 11 patients had partial response and five patients had stable disease and two patients had progressive disease. The disease control rate was 90.9%. The progress-free survival were 4 months and the median overall survival time were 15 months. The adverse events related to bevacizumab were grade 2 hypertension in 3 patients (27.3%) and grade 1 or 2 proteinuria in 4 patients (36.4%). Other adverse events such as mucositis, fatigue, subcutaneous haemorrhage were also observed. No thromboembolism or severe haemorrhage happened. No other grade 3 or 4 adverse events were observed. The adverse events in the combined therapy were hand-foot-syndrome (54.6%), diarrhea (27.3%), and neutropenia (18.2%), mainly due to capecitabine. **Conclusions** The combination of bevacizumab plus capecitabine has definite benefit in patients with mCRC. However, these benefits can not be maintained after

the withdrawal of bevacizumab. The adverse drug reactions are well tolerated.

**Key words:** bevacizumab; capecitabine; metastatic colorectal cancer

*Acta Acad Med Sin*, 2010, 32(4):417-420

晚期转移性结直肠癌的传统治疗主要依靠奥沙利铂、伊立替康、氟尿嘧啶为主的化疗方案，中位生存 18~21 个月。贝伐单抗是基因重组的血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 人源化单克隆 IgG<sub>1</sub> 抗体，主要通过阻止和减弱 VEGF 与血管内皮细胞表面受体的结合发挥抗肿瘤的作用。贝伐单抗的加入使晚期大肠癌的中位生存期突破了 24 个月。2004 年美国食品和药物管理局已批准贝伐单抗联合化疗用于晚期结直肠癌的一线治疗<sup>[1]</sup>。贝伐单抗联合单药卡培他滨治疗晚期转移性结直肠癌报道较少。本研究主要观察 11 例晚期转移性结直肠癌联合卡培他滨方案化疗的疗效和不良反应。

## 对象和方法

**对象** 选取我科住院治疗的 11 例 I 期临床试验入组患者，其中男性 6 例、女性 5 例，均为手术病理证实且为晚期转移性结直肠癌患者。手术时分期为 I、II 期的 3 例，III、IV 期的 8 例。均有可测量的靶病灶，其中肝转移 5 例、肺转移 4 例、腹盆腔转移 4 例。年龄 45~73 岁，平均 (66.5 ± 8.2) 岁。预计生存期大于 5 个月，血常规、肝肾功能、尿常规正常，全身功能状态评分 0~1 分。

**治疗史:** 应用贝伐单抗治疗为一线治疗的 6 例、二线治疗 2 例、三线及以上治疗 3 例。一线治疗的 6 例患者中 3 例曾接收过含草酸铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙方案的术后辅助化疗。二线治疗患者中 1 例曾接收过含草酸铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙方案的术后辅助化疗，转移后行单药希罗达治疗 6 程疾病进展；1 例未行术后辅助化疗，转移后接收含草酸铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙方案疾病进展。三线及以上治疗患者均曾接受过含草酸铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙方案的治疗，1 例接受过含依立替康、氟尿嘧啶、亚叶酸钙的方案治疗，3 例曾接受过卡培他滨治疗，疗程 2~8 周期，1 例患者曾接受肝动脉导管化疗。

既往有高血压病史 3 例，血压经药物控制平稳。糖尿病 2 例，药物控制平稳。排除以下情况：(1) 脑转移或脊髓受压；(2) 肿瘤侵犯或临近主要血管；(3) 4 周内接受手术治疗或预期接受手术治疗；(4)

妊娠或哺乳期患者；(5) 血栓或出血性疾病；(6) 未愈合的创伤、溃疡或骨折；(7) 有临床意义的心脑血管疾病；(8) 4 周内接受化疗或放疗；(9) 正在或近期使用阿司匹林 (超过 325 mg/d) 或其他抗血小板聚集药物、抗凝药物治疗者。

所有患者均签署知情同意书。

**贝伐单抗剂量及使用方法** 5 例患者贝伐单抗剂量为 5 mg/kg，每两周用药 1 次；4 例患者为 10 mg/kg，每两周用药 1 次；2 例患者为 15 mg/kg，每 3 周用药 1 次。贝伐单抗剂量为 5 和 10 mg/kg 的患者应用贝伐单抗的时间为第 1、21、36、50、64 天，共 5 次。贝伐单抗剂量为 15 mg/kg 的患者每 21 天应用 1 次，共 5 次。贝伐单抗 (Avastin<sup>®</sup>, 罗氏公司生产) 溶于 0.9% 氯化钠溶液，配成总量 100 ml，每次输注 90 min。同时给予心电监测。所有入组患者在第 2 次应用贝伐单抗时开始联合卡培他滨化疗，剂量为 2 000 mg/(m<sup>2</sup>·d)，共 14 d，每 21 天重复。贝伐单抗 5 周期试验结束后，4 例患者仍继续维持卡培他滨单药治疗直至疾病进展，5 例患者观察到病变进展后再开始其他方案治疗，2 例未再继续任何治疗。

**疗效评价** 近期疗效按照 RECIST 1.0 标准评价，分为完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、疾病稳定 (stable disease, SD) 和疾病进展 (progressive disease, PD)。有效率为 CR + PR，疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 CR + PR + SD。远期疗效评价：无进展生存期 (progress-free survival, PFS) 为由入组开始到疾病进展或死亡的时间，总生存期 (overall survival, OS) 为从入组开始到死亡或未次随访的时间<sup>[2]</sup>。

**不良反应评价** 按照 NCI-CTC 3.0 标准进行评价。

**统计学处理** 采用卡方检验进行比较。

## 结果

**近期和远期疗效** 11 例入组患者均完成 5 个周期贝伐单抗治疗。所有患者共完成卡培他滨治疗 60 周期。治疗过程中 5 例患者获得 PR，5 例 SD，1 例 PD。总临床有效率为 45.6%，疾病控制率达

90.9%。6例一线治疗患者中PR 4例, 2例SD。2例二线治疗均为SD。三线及以上治疗患者PR、SD、PD各1例。一线治疗患者较二、三线临床获益更多。

在5 mg/kg每两周组中的疗效为PR 1例, SD 3例, PD 1例; 10 mg/kg每两周组中的疗效为PR 2例, SD 2例; 15 mg/kg每3周组中2例均为PR。较高剂量强度的贝伐单抗疗效可能更好。

所有患者中位PFS 4个月, 中位OS 15个月。一线治疗患者中位PFS 5个月, 中位OS 15个月。二线患者中位PFS 5个月, 中位OS 11.5个月。三线及以上治疗患者的中位PFS 4个月, 中位OS 12个月。

以上各组间的比较由于例数较少, 未进行统计计算。

**不良反应** 与贝伐单抗相关的不良反应主要为高血压和蛋白尿。其中2级高血压3例(27.3%), 均为有高血压病史患者, 2例应用贝伐单抗剂量为10 mg/kg每两周组, 1例为5 mg/kg每两周组。血压均在原有控制平稳基础上再度升高 $>20$  mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa), 持续24 h以上, 后经调整降压药物后血压稳定。1级蛋白尿3例(27.3%), 其中2例为5 mg/kg每两周组, 1例为10 mg/kg每两周组。2级蛋白尿1例(9.1%), 为5 mg/kg每两周组; 未予特殊处理, 停药后好转。口腔黏膜炎2例(18.2%), 皮下出血1例(9.1%), 乏力1例(9.1%), 均为I级, 对症处理后好转。其他主要与卡培他滨有关的不良反应为手足综合征I级5例(54.6%)、II级1例(9.1%), 腹泻3例(27.3%)、中性粒细胞减少2例(18.2%), 均为I级, 经对症处理好转。治疗过程对血糖及肝肾功能变化无影响。总体治疗过程中患者耐受性和依从性良好, 未出现严重出血和血栓形成以及3到4级不良反应。不良反应的严重程度与贝伐单抗的剂量强度无关。

## 讨 论

1971年Folkman<sup>[3]</sup>在《新英格兰医学杂志》首先提出肿瘤生长依赖新生血管。肿瘤新生血管的发生需要多种细胞和细胞因子。VEGF是细胞产生的一种糖蛋白, 是重要的促血管生成因子之一, 在内皮细胞的增殖、迁移和血管构建中发挥重要作用。VEGF在结直肠癌等多种肿瘤细胞中表达增高, 结直肠癌患者VEGF表达增高和转移复发危险性增加、

预后不佳相关<sup>[4]</sup>。贝伐单抗是重组人源化VEGF单克隆抗体, 可特异性结合VEGF, 从而抑制血管内皮细胞增殖及肿瘤内血管新生, 抑制肿瘤生长<sup>[5]</sup>。研究显示贝伐单抗可抑制多种鼠移植瘤的生长, 可使肿瘤血管退化及“正常化”, 增强肿瘤细胞对细胞毒药物的敏感性<sup>[6-7]</sup>。贝伐单抗的基础研究和临床应用证实了Folkman的理论, 并已经在结直肠肿瘤、肺癌、乳腺癌、肾癌等多个领域均显示了良好的疗效<sup>[8]</sup>。

研究表明无论在一线治疗还是二线以上治疗晚期结直肠癌, 贝伐单抗与化疗联合应用可提高有效率, 延长中位肿瘤进展时间和中位生存期<sup>[9]</sup>。美国临床肿瘤学会2009年会公布的澳大利亚胃肠试验组随机III期研究, 比较了卡培他滨单药与卡培他滨+贝伐单抗+丝裂霉素C一线治疗对转移性结直肠癌的治疗效果, 结果显示卡培他滨联合贝伐单抗+丝裂霉素C可显著延长PFS(5.7个月比8.5个月,  $P<0.001$ ; 5.7个月比8.4个月,  $P<0.001$ ); 安全性较好, 但OS在3组中差异无统计学意义<sup>[10]</sup>。新近公布的贝伐单抗扩大临床试验中1914例转移性结直肠癌患者, 其中16%的患者方案为贝伐单抗联合卡培他滨单药, 结果显示贝伐单抗联合单药卡培他滨方案与其他多药化疗方案一样能使患者受益, 中位PFS 10.8个月, 中位总生存22.7个月, 年龄分层后, PFS相似且不良事件无差异<sup>[11]</sup>。

本研究患者平均年龄(66.5±8.2)岁, 对贝伐单抗联合卡培他滨治疗转移性结直肠癌总体耐受良好, 近期疗效较好, 总有效率为45.6%, 疾病控制率达90.9%。与其他联合治疗报道<sup>[9]</sup>相似。因此提示对于老年转移性结直肠癌患者, 贝伐单抗联合卡培他滨单药治疗为一项合适的选择。一线治疗的患者及应用较高剂量强度贝伐单抗临床获益可能更明显, 但由于本组患者例数较少, 无法得出明确结论。从远期疗效看, 由于本研究均为临床试验入组患者, 应用贝伐单抗时间为2~3个月(5次用药后试验结束, 不能继续获得贝伐单抗), 多数患者在停止用药两个月以后出现疾病进展。本组一线治疗中位PFS为5个月, 中位总生存期为15个月, 较其他报道<sup>[12-13]</sup>短, 可能与贝伐单抗应用时间较短有关。

贝伐单抗最常见的不良反应为高血压、蛋白尿、口腔炎、乏力等。最严重的不良反应为胃肠穿孔出血、高血压危象、血栓、伤口愈合延迟等。本组患者不良反应主要为高血压和蛋白尿, 与文献报道<sup>[13]</sup>

类似。其他不良反应还有口腔黏膜炎、乏力、皮下出血等,均较轻微。未出现严重出血和血栓形成,以及其他3~4级的不良反应。I期临床试验数据分析显示,患者血液中贝伐单抗的血药浓度在5 mg/kg每两周、10 mg/kg每两周和15 mg/kg每3周剂量组之间有较好的线性关系,但血药浓度的增加与不良反应无关<sup>[1]</sup>。手足综合征、腹泻、中性粒细胞减少等反应主要与卡培他滨有关。所有不良反应经对症处理可好转,耐受性良好。

综上,贝伐单抗联合卡培他滨单药方案治疗晚期结肠肿瘤有较好的临床效果,耐受性良好。长期的临床获益尚需要更长时间的维持治疗和更多的病例来验证。随着临床研究和基础研究的进一步深入、更多的治疗药物和预测指标的发现,会有更多的肿瘤患者从中获益,也会使肿瘤治疗向慢性病模式更加靠近。

### 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科学手册 [M]. 第5版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 162.
- [3] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications [J]. *New Engl J Med*, 1971, 285(21):1182-1186.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Jain RK. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy [J]. *Science*, 2005, 307(5706):58-62.
- [7] 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.
- [8] Grothey A, Galanis E. Targeting angiogenesis: progress with anti-VEGF treatment with large molecules [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2009, 6(9):507-518.
- [9] 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.
- [10] Tebbutt NC, Wilson K. Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(19):3191-3198.
- [11] Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, *et al.* Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(11):1842-1847.
- [12] Kabbinavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, *et al.* Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(1):60-65.
- [13] Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy [J]. *Oncology*, 2005, 69(Suppl 3):25-33.

(收稿日期: 2010-04-02)