

贝伐珠单抗联合化疗治疗 晚期十二指肠癌的临床疗效分析

欧阳运洁¹, 刘利民^{1*}, 戴广海², 罗晶¹

(1. 中国人民解放军第九二一医院肿瘤科, 湖南长沙 410003; 2. 中国人民解放军总医院肿瘤科, 北京 100000)

摘要:目的 探讨晚期十二指肠癌一线化疗联合抗血管生成药物贝伐珠单抗治疗的临床疗效和安全性。方法 回顾性分析 83 例一线接受氟尿嘧啶为基础的化疗的晚期初治十二指肠癌患者的临床病理资料和生存情况。根据患者一线化疗是否联合贝伐珠单抗, 将患者分为贝伐珠单抗联合化疗组($n=19$)与单纯化疗组($n=64$)。比较两组治疗疗效、无进展生存期以及不良反应发生率。结果 贝伐珠单抗联合化疗组与单纯化疗组客观缓解率分别为 52.6% 和 23.4% ($P=0.043$), 疾病控制率分别为 73.6% 和 50.0% ($P=0.039$)。贝伐珠单抗联合化疗组的中位无进展生存期长于单纯化疗组(8.0 个月 vs 5.0 个月, $P=0.012$)。贝伐珠单抗联合化疗组患者高血压和蛋白尿发生率高于单纯化疗组(均 $P<0.05$), 在血液学毒性、消化道反应和脏器功能等方面比较, 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。结论 一线化疗方案联合贝伐珠单抗治疗十二指肠癌患者无进展生存期延长, 不良反应可耐受。

关键词: 十二指肠肿瘤/药物疗法; 氟尿嘧啶/治疗应用; 抗体, 单克隆/治疗应用; 抗肿瘤联合化疗方案/治疗应用; 治疗结果; 回顾性研究

中图分类号: R735.3⁺1; R730.53 文献标志码: A 文章编号: 1001-1692(2019)06-0524-05

Clinical efficacy of bevacizumab combined with chemotherapy in patients with advanced duodenal carcinoma

Ouyang Yunjie¹, Liu Limin¹, Dai Guanghai², Luo Jing¹

(1. Oncology Department, 921 Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Changsha 410003, China;

2. Oncology Department, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100000, China)

Corresponding to: Liu Limin, liulm7080@163.com

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and safety of first-line chemotherapy combined with bevacizumab for advanced duodenal carcinoma. **Methods** The clinicopathological data and survival of 83 patients with advanced duodenal carcinoma who received fluorouridine-based chemotherapy were retrospectively analyzed. Patients were divided into the bevacizumab combined with chemotherapy group ($n=19$) and chemotherapy alone group ($n=64$) according to whether patients were treated with first-line chemotherapy combined with bevacizumab or not. The therapeutic efficacy, progression-free survival and incidences of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The objective response rates of the bevacizumab combined with chemotherapy group and chemotherapy alone group were 52.6% and 23.4%, respectively ($P=0.043$); and disease control rates were 73.6% and 50.0%, respectively ($P=0.039$). Median progression-free survival of the bevacizumab combined with chemotherapy group was better than that of the chemotherapy alone group (8.0 months vs 5.0 months, $P=0.012$). The incidences of hypertension and proteinuria in the bevacizumab combined with chemotherapy group were higher than those in the chemotherapy alone group (both $P<0.05$), and there was no statistically significant difference in the incidences of hematological toxicity, gastrointestinal reaction and organ mal-

收稿日期: 2019-03-12

DOI: 10.13267/j.cnki.syzlzz.2019.06.009

作者简介: 欧阳运洁(1987-), 女, 湖南衡阳人, 主治医师, 从事胃肠道肿瘤临床研究

* 通信作者 E-mail: liulm7080@163.com

function (all $P > 0.05$). **Conclusion** Patients with duodenal carcinoma treated with first-line chemotherapy combined with bevacizumab have prolonged progression-free survival and tolerable adverse reactions.

Key words: duodenal neoplasms/drug therapy; fluorouracil/therapeutic use; antibodies, monoclonal/therapeutic use; antineoplastic combined chemotherapy protocols/therapeutic use; treatment outcome; retrospective studies

小肠占整个消化道的 75%，小肠恶性肿瘤占胃肠道肿瘤的 5%，与空肠及回肠恶性肿瘤比较，十二指肠肿瘤比例较高，占 55% ~ 82%^[1]。小肠癌是一种罕见的疾病，其发病率在过去 10 年呈上升的趋势，主要的组织学类型是腺癌、神经内分泌瘤、肉瘤、胃肠道间质瘤和淋巴瘤^[2]。由于这些恶性肿瘤的罕见性，虽然之前已经有研究证明卡培他滨联合奥沙利铂(CAPOX)治疗晚期十二指肠癌是一种安全有效的方案，但目前所有可用的数据都是基于小型前瞻性或回顾性研究^[3]。Overman^[4]回顾近 10 年来晚期小肠恶性肿瘤一线化疗进展发现一线化疗中以 FOLFOX(氟尿嘧啶 + 奥沙利铂)/CAPOX(卡培他滨 + 奥沙利铂)方案最为常见。Horimatsu 等^[5]研究分析 24 例晚期十二指肠癌患者的化疗疗效提示，使用 mFOLFOX6 方案(氟尿嘧啶 + 奥沙利铂)化疗可改善预后。研究报道，CAPIRINOX 方案(卡培他滨 + 伊利替康 + 奥沙利铂)应用于 33 例晚期小肠癌患者，中位总生存期(overall survival, OS)为 13.4 个月，中位无进展生存期(progression-free survival, PFS)为 8.9 个月^[6]。在无法切除的结直肠癌(colorectal cancer, CRC)患者中，与单用 mFOLFOX6 比较，在 mFOLFOX6 中加入贝伐珠单抗可以延长 PFS^[7]。研究以氟尿嘧啶为基础的化疗方案联合抗血管生成药物(如贝伐珠单抗)的临床试验对于小肠癌患者是合理且可行的^[8]。此外，在小肠癌(包括十二指肠癌)和结直肠腺瘤中，KRAS(或 RAS)致癌基因突变的激活频率相似^[9-10]。

本研究回顾性分析 83 例接受贝伐珠单抗联合化疗或单纯化疗的晚期一线治疗十二指肠癌患者的临床病理资料及生存预后信息，比较贝伐珠单抗联合化疗与单纯化疗的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集中国人民解放军总医院 2008 年 1 月至 2018 年 12 月期间收治十二指肠癌患者 1 896 例，从中筛选出有明确病理诊断、晚期初治且一线接受氟尿嘧啶为基础的化疗的患者 83 例。收集患者的人

口学特征、临床病理资料和生存随访信息。根据患者一线化疗是否联合贝伐珠单抗，将患者分为贝伐珠单抗联合化疗组($n = 19$)与单纯化疗组($n = 64$)。贝伐珠单抗联合化疗组年龄 33 ~ 82 岁，中位年龄 51 岁。单纯化疗组年龄 31 ~ 71 岁，中位年龄 53 岁。

1.2 治疗方案

所有患者在治疗前均行心电图、生化、血常规及 CT 检查，无化疗禁忌证。每 2 个月评价 1 次疗效。贝伐珠单抗联合化疗组治疗方案包括：CAPOX + BEV(卡培他滨 + 奥沙利铂 + 贝伐珠单抗)、SOX + BEV(替吉奥 + 奥沙利铂 + 贝伐珠单抗)、GS + BEV(吉西他滨 + 替吉奥 + 贝伐珠单抗)；单纯化疗组治疗方案包括 CAPOX(卡培他滨 + 奥沙利铂)、SOX(替吉奥 + 奥沙利铂)、GS(吉西他滨 + 替吉奥)。具体药物剂量：奥沙利铂剂量为 130 mg/m²，每 3 周为 1 个周期；吉西他滨 1 000 mg/m²，每 3 周为 1 个周期；卡培他滨 1 000 mg/m²，2 次/d，d1 ~ 14，每 3 周为 1 个周期；替吉奥 80 mg/m²，d1 ~ 14，每 3 周为 1 个周期；贝伐珠单抗 7.5 mg/kg，每 3 周为 1 个周期。

1.3 疗效评价

疗效按 RECIST 实体瘤评价标准(1.1 版)^[11]，分为完全缓解(complete remission, CR)、部分缓解(partial remission, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)和疾病进展(progressive disease, PD)。客观缓解率 = (CR + PR)/可评价的总病例数；疾病控制率 = (CR + PR + SD)/可评价的总病例数。

1.4 随访

随访截止时间为 2018 年 12 月，中位随访时间 10 个月。失访 32 例(其中贝伐珠单抗联合化疗组失访 8 例，单纯化疗组失访 24 例)。随访方式以电话为主，部分患者自行来院复诊；随访内容为患者 ECOG 评分和疾病进展情况等信息。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件作数据分析。采用 Kaplan-Meier 法作生存曲线，生存分析采用 Log-rank 检验。计数资料采用频数(百分比)表示，组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般特征

入选患者 83 例,其中使用贝伐珠单抗联合一线化疗的患者 19 例,单纯一线化疗的患者 64 例。结果显示,两组在年龄、性别、ECOG 评分、肿瘤部位、分化程度、既往是否手术、转移部位和一线化疗方案等临床病理特征方面比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$,表 1)。

表 1 贝伐珠单抗联合化疗组和单纯化疗组患者临床病理特征比较(例,%)

Table 1 Comparison of clinicopathological characteristics between the bevacizumab combined with chemotherapy group and chemotherapy alone group (case, %)

临床病理特征	贝伐珠单抗联合化疗组 (n = 19)	单纯化疗组 (n = 64)	P 值
中位年龄(岁)	51	53	0.900
性别			0.580
男	14(73.6)	42(65.6)	
女	5(26.4)	22(34.4)	
ECOG 评分			0.978
0	2(10.5)	6(9.4)	
1	12(63.2)	42(65.6)	
2	5(26.3)	16(25.0)	
肿瘤部位			0.603
乳头	11(57.9)	39(60.9)	
降部	6(31.6)	14(21.9)	
壶腹	2(10.5)	11(17.2)	
分化程度			0.669
高分化	1(5.3)	1(1.6)	
中分化	12(63.1)	35(54.7)	
低分化	5(26.3)	18(28.1)	
不详	1(5.3)	10(15.6)	
手术			0.570
是	15(78.9)	45(70.3)	
否	4(21.1)	19(29.7)	
转移部位			0.668
肝转移	11(57.8)	36(56.2)	
腹膜后淋巴结转移	6(31.6)	15(23.4)	
其他	6(31.6)	27(42.1)	
化疗方案			0.948
GS	4(21.1)	15(23.5)	
SOX	5(26.3)	18(28.1)	
CAPOX	10(52.6)	31(48.4)	

2.2 治疗疗效

贝伐珠单抗联合化疗组疗效评价 CR 1 例,PR 9 例,SD 4 例,PD 5 例。单纯化疗组疗效评价 CR 0

例,PR 15 例,SD 17 例,PD 32 例。两组客观缓解率分别为 52.6% 和 23.4%,疾病控制率分别为 73.6% 和 50.0%,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$,表 2)。

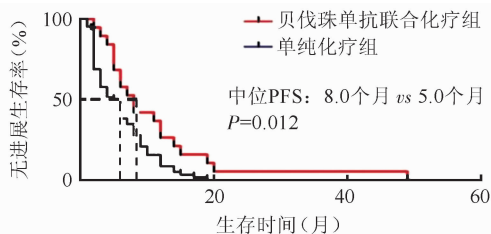
表 2 贝伐珠单抗联合化疗组和单纯化疗组治疗疗效比较(例)

Table 2 Comparison of treatment response rate between the bevacizumab combined with chemotherapy group and chemotherapy alone group (case)

疗效	贝伐珠单抗联合化疗组 (n = 19)	单纯化疗组 (n = 64)	P 值
完全缓解	1	0	0.040
部分缓解	9	15	
疾病稳定	4	17	
疾病进展	5	32	
客观缓解率(例,%)	10(52.6)	15(23.4)	0.043
疾病控制率(例,%)	14(73.6)	32(50.0)	0.039

2.3 PFS

贝伐珠单抗联合化疗组和单纯化疗组的中位 PFS 分别为 8.0 个月和 5.0 个月,两组比较差异具有统计学意义($P = 0.012$,图 1)。



注 PFS:无进展生存期(progression-free survival)

图 1 贝伐珠单抗联合化疗组和单纯化疗组无进展生存曲线

Fig. 1 Progression-free survival curves of the bevacizumab combined with chemotherapy group and the chemotherapy alone group for advanced duodenal carcinoma

2.4 不良反应

贝伐珠单抗联合化疗组与单纯化疗组比较,高血压(21.1% vs 0.0%, $P = 0.002$)和蛋白尿(15.7% vs 0.0%, $P = 0.010$)发生率更高。两组患者在血液学毒性、消化道反应、肝功能损害、神经毒性和手足反应发生率方面比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$,表 3)。

3 讨论

血管内皮生长因子在肿瘤相关血管生长中发挥关键的作用,其新生的血管为肿瘤提供氧气、营养

表 3 贝伐珠单抗联合化疗组和单纯化疗组患者不良反应发生率比较(例,%)**Table 3** Comparison of adverse reactions between the bevacizumab combined with chemotherapy group and chemotherapy alone group (case, %)

不良反应	贝伐珠单抗 联合化疗组 (n = 19)	单纯化疗组 (n = 64)	P 值
粒细胞下降	8(42.1)	22(34.3)	0.591
血小板下降	2(10.5)	12(18.7)	0.498
贫血	3(15.7)	9(12.5)	1.031
恶心、呕吐	4(21.1)	11(17.1)	0.734
腹泻	2(10.5)	6(9.3)	0.987
肝功能损害	1(5.3)	4(6.2)	0.990
神经毒性	2(10.5)	6(9.3)	1.014
手足反应	3(15.7)	8(12.5)	0.747
蛋白尿	3(15.7)	0(0.0)	0.010
高血压	4(21.1)	0(0.0)	0.002

及支持转移性肿瘤的发生^[12]。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和 VEGF 受体也在许多非内皮细胞上表达,包括肿瘤细胞^[13]。免疫组织化学法检测 VEGF-A 发现,96% 的小肠腺癌患者表达 VEGF-A^[14]。十二指肠壶腹癌中 VEGF-A mRNA 的表达水平高于邻近正常肠黏膜水平^[15]。贝伐珠单抗是美国食品和药物管理局批准的重组人源化单克隆 IgG 抗体,可与 VEGF-A 结合,防止其与内皮细胞和癌细胞上的受体结合^[16]。CAPOX 两药化疗方案联合贝伐珠单抗在 CRC 中得到广泛的研究,并已被 FDA 批准用于转移性 CRC 的一线治疗。在 CRC 化疗中加入贝伐珠单抗的益处已经在几个大型随机试验中得到证实^[17]。NO16966 Ⅲ期临床试验比较贝伐珠单抗或安慰剂联合 FOLFOX/CAPOX(氟尿嘧啶 + 奥沙利铂/卡培他滨 + 奥沙利铂)一线治疗转移性 CRC 的疗效发现,贝伐珠单抗联合 FOLFOX/CAPOX 的平均 PFS 为 9.4 个月,优于安慰剂组的 8 个月($HR = 0.83$, $P = 0.0023$)^[17]。考虑到小肠肿瘤中 VEGF-A 的高表达以及在转移性 CRC 化疗中加入贝伐珠单抗的益处,有必要探讨贝伐珠单抗在十二指肠癌治疗中的作用。对于不可切除的晚期十二指肠癌患者,全身化疗是首选治疗方案。但因缺乏大型Ⅲ期前瞻性临床研究,晚期十二指肠腺癌至今仍无标准一线化疗方案。十二指肠腺癌有独特的生物学行为,以氟尿嘧啶为基础的化疗方案乃借鉴于结直肠癌治疗经验,无强有力的循证医学依据证实其客观疗效。

来自美国的一项单臂单中心开放性前瞻性Ⅱ期

临床研究显示,CAPOX 联合贝伐珠单抗是一种有效的方案,客观缓解率为 48.3%,中位 PFS 为 8.7 个月,中位 OS 为 12.9 个月。同时治疗耐受性良好,高血压(23%)、中性粒细胞减少症(20%)和腹泻(10%)是最常见的Ⅲ级毒性^[18]。回顾性研究显示,晚期十二指肠癌的一线治疗方案是氟尿嘧啶 + 奥沙利铂(mFOLFOX6 方案),与单纯 mFOLFOX6 比较,mFOLFOX6 联合贝伐珠单抗可以延长 PFS^[8]。本研究与上述结果相似,贝伐珠单抗联合氟尿嘧啶为基础的一线化疗可以提高有效率,延长 PFS,且不良反应可控。贝伐珠单抗能否延长 OS 尚需要进行大规模的前瞻性研究。

由于十二指肠癌样本数量少,缺乏临床重视,亟待大规模临床研究确立标准一线化疗方案。本研究探讨晚期十二指肠癌行贝伐珠单抗联合氟尿嘧啶为基础的一线化疗具有较高的有效率和安全性,值得临床推广应用。个别患者化疗同时联合应用贝伐珠单抗抗血管生成治疗获得 CR,这为晚期十二指肠癌的治疗提供新思路。本研究为单中心的回顾性研究,样本量较小,病例的选择也可能存在一定的偏倚,故有必要进一步收集数据,扩大样本量,为下一步的临床实践带来更多的数据支持。

参考文献:

- [1] Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD, et al. Small bowel cancer in the United States; changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years [J]. *Ann Surg*, 2009, 249(1):63.
- [2] Puccini A, Battaglin F, Lenz HJ. Management of advanced small bowel cancer [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2018, 19(12):69.
- [3] Overman MJ, Varadhachary GR, Kopetz S, et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin for advanced adenocarcinoma of the small bowel and ampulla of Vater [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(16):2598-2603.
- [4] Overman MJ. Rare but real; management of small bowel adenocarcinoma [M]//2013 ASCO Educational Book. Alexandria: ASCO, 2016:189-193.
- [5] Horimatsu T, Nakayama N, Moriwaki T, et al. A phase II study of 5-fluorouracil/L-leucovorin/oxaliplatin (mFOLFOX6) in Japanese patients with metastatic or unresectable small bowel adenocarcinoma [J]. *Int J Clin Oncol*, 2017, 22(5):905-912.
- [6] Mewilliams RR, Foster NR, Mahoney MR, et al. North Central Cancer Treatment Group N0543 (Alliance): A phase 2 trial of pharmacogenetic-based dosing of irinote-

- can, oxaliplatin, and capecitabine as first-line therapy for patients with advanced small bowel adenocarcinoma [J]. *Cancer*, 2017, 123(7):145-150.
- [7] 万德森, 张苏展, 陈玉泽, 等. 贝伐珠单抗联合以 5-FU 为基础的双药化疗用于结直肠癌肝转移患者新辅助治疗: 一项多中心单臂研究 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2018, 33(1):41-46.
- [8] Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(12):2006-2012.
- [9] Forbes SA, Bindal N, Bamford S, et al. COSMIC: mining complete cancer genomes in the Catalogue of Somatic Mutations in Cancer [J]. *Nucleic Acids Res*, 2011, 39(Database issue):D945-950.
- [10] Santini D, Fratto ME, Spoto C, et al. Cetuximab in small bowel adenocarcinoma; a new friend? [J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(8):1305; author reply 1306.
- [11] Winter KS, Hofmann FO, Thierfelder KM, 等. 基于实体瘤疗效评价标准 1.1 版 (RECIST1.1) 中的体积阈值: 肝转移瘤治疗效果评估 [J]. *国际医学放射学杂志*, 2019, 42(1):121.
- [12] Ellis LM, Hicklin DJ. VEGF-targeted therapy: mechanisms of anti-tumour activity [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8(8):579-591.
- [13] Huang J, Kelly CP, Bakirtzi K, et al. Clostridium difficile toxins induce VEGF-A and vascular permeability to promote disease pathogenesis [J]. *Nat Microbiol*, 2018, 121(5):135-139.
- [14] Overman MJ, Pozadzides J, Kopetz S, et al. Immunophenotype and molecular characterisation of adenocarcinoma of the small intestine [J]. *Br J Cancer*, 2010, 102(1):144-150.
- [15] Von Rahden BH, Brucher BL, Langner C, et al. Expression of cyclo-oxygenase 1 and 2, prostaglandin E synthase and transforming growth factor beta1, and their relationship with vascular endothelial growth factors A and C, in primary adenocarcinoma of the small intestine [J]. *Br J Surg*, 2006, 93(11):1424-1432.
- [16] Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, et al. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(5):391-400.
- [17] Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(12):2013-2019.
- [18] Gulhati P, Raghav K, Shroff RT, et al. Bevacizumab combined with capecitabine and oxaliplatin in patients with advanced adenocarcinoma of the small bowel or ampulla of Vater: A single-center, open-label, phase 2 study [J]. *Cancer*, 2017, 123(6):1011-1017.

读者 · 作者 · 编者

World Journal of Emergency Medicine 被 SCIE 收录

近日,由浙江大学医学院附属第二医院主办的《世界急诊医学杂志》World Journal of Emergency Medicine 被汤森路透的 Science Citation Index Expanded(SCIE)数据库收录。

World Journal of Emergency Medicine 创刊于 2010 年,季刊,报道内容为国内外急诊医学及相关学科的研究报道、最新进展、临床观察与经验总结、病例报告等。期刊网站(<http://www.wjem.org>)提供全文免费开放获取,欢迎下载阅读。

杂志编委会总成员数为 81 位,国际编委比例 58%,主要来自美国、英国、德国、新加坡、土耳其、马来西亚、韩国、印度等国家和地区。期刊国际稿源呈逐年上升趋势,2013 年、2014 年国际稿源占总稿源的 50%;2015、2016 年国际稿源占总稿源的 90%。期刊目前采用国际先进的在线投审稿系统——ScholarOne Manuscripts。

近年来,期刊的国际影响力不断上升。目前已被以下国内外数据库收录:Science Citation Index Expanded(SCIE),PubMed, Pubmed Central, Google Scholar, Chemical Abstracts, VINITI database, EBSCO, Directory, J-Gate, EMBASE and EMCare, Ulrich's Periodicals, 清华同方数据库等。