

贝伐珠单抗在晚期结直肠癌中的效果观察

崔婷允¹ 桂德春² 通讯作者

1 江苏省人民医院浦口分院(浦口区中心医院)肿瘤科

2 江苏省人民医院浦口分院(浦口区中心医院)普外科

【摘要】目的 观察晚期结直肠癌化疗中联合贝伐珠单抗治疗的疗效。**方法** 对2015年1月至2020年1月本院收治的行化学治疗的晚期结直肠癌患者60例,根据随机对照原则分为单纯化疗组30例(对照组)和联合贝伐珠单抗组30例(观察组),两组患者均给予8个疗程的IFL方案,观察组在周期内联合贝伐珠单抗治疗,疗程结束后观察两组患者的临床疗效、KPS评分、不良反应及血清CEA、CA242、CA199的浓度差异。**结果** 通过8个周期的治疗后,观察组的有效率明显高于对照组($P < 0.05$);治疗后观察组的KPS评分优于对照组($P < 0.05$);两组患者治疗前血清CEA、CA242、CA199的水平无明显差异($P > 0.05$);治疗后观察组血清CEA、CA242、CA199的水平较对照组降低($P < 0.05$)。两组患者治疗过程中不良反应的发生率无明显差别($P < 0.05$)。**结论** 晚期结直肠癌患者通过联合贝伐珠单抗治疗有助于提高临床疗效,获得较好的生存质量,不增加不良反应发生率,可作为联合化学治疗药物的优先选择。

【关键词】 结直肠癌; 化学治疗; 贝伐珠单抗**【中图分类号】** R735.37**【文献标识码】** A**【文章编号】** 1672-0415 (2020) 10-018-02

Observation on the effect of bevacizumab in advanced colorectal cancer

Cui Tingyun¹ GUI Dechun² The corresponding author

1 Oncology Department, Pukou Branch of Jiangsu Provincial People's Hospital (Pukou District Central Hospital) 2 General Surgery Department, Pukou Branch of Jiangsu Provincial People's Hospital (Pukou District Central Hospital)

【Abstract】Objective To observe the efficacy of chemotherapy combined with bevacizumab in the treatment of advanced colorectal cancer. **Methods** between January 2015 and January 2020 in our hospital were the line of chemical treatment of 60 patients with advanced colorectal cancer, according to the principle of randomized, controlled divided into pure chemotherapy group 30 cases (control group) and the joint of bevacizumab group of 30 patients (observation group), two groups of patients were given eight courses of IFL scheme, observation group in the cycle of bevacizumab treatment, to observe the clinical efficacy of two groups of patients after the treatment, KPS score, adverse reaction and the concentration of serum CEA, CA242, CA199 differences. **Results** After 8 cycles of treatment, the effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). The KPS score of the observation group was better than that of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in serum CEA, CA242 and CA199 levels between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, serum CEA, CA242 and CA199 levels in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Combined treatment with bevacizumab can improve the clinical efficacy, achieve a better quality of life, and do not increase the incidence of adverse reactions in patients with advanced colorectal cancer, so it can be used as a preferred choice of combined chemotherapy drugs.

【Key words】 colorectal cancer; Chemotherapy; bevacizumab

可切除结直肠癌的治疗方式以手术、化疗等综合治疗方案为主,晚期结直肠癌临床上多失去手术时机,通过化学治疗、靶向等治疗手段获得患者较长的生存期,部分患者通过治疗后可获得手术机会^[1]。目前临床上对于晚期结直肠癌均在探寻联合治疗方案提高临床疗效,改善生存质量,同时不增加患者的不良反应的治疗手段^[2]。贝伐珠单抗是2004年美国第一个FDA获批上市的抑制肿瘤血管生成药,作为重组人源单克隆抗体具有良好的抑制肿瘤新生血管生成,用于晚期结直肠癌、肺癌的治疗^[3]。本单位通过采用贝伐珠单抗联合IFL化疗方案对晚期结直肠癌进行治疗,观察通过联合治疗后的临床疗效,现将治疗结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

对2015年1月至2020年1月本院收治的行化学治疗的晚期结直肠癌患者60例,根据随机对照原则分为两组,观察组30例,男性16例,女性14例,年龄52~69岁,平均 63.4 ± 2.6 岁,结肠癌21例,直肠癌9例;术后复发及远处转移11例,19例为确诊即为远处转移晚期患者。对照组30例,男性15例,女性15例,年龄51~71岁,平均 65.1 ± 2.3 岁,结肠癌20例,直肠癌10例;术后复发及远处转移10例,20例确诊时即为远处转移晚期患者。两组患者根据病理及影像学表现等临床指南规定获得诊断^[4],两组患者在临床病理指标上无显著差异,具有可比性($P > 0.05$)。上述观察组和对照组的KPS评分 > 70 分,无严重的心、肝、肾疾患,可以耐受治疗。

1.2 方法

两组患者均行8个周期的IFL方案化疗,具体方案如下:伊立替康 $100\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注,第一天;亚叶酸钙 $20\text{mg}/\text{d}$,静脉滴注,第1~2天。5-氟尿嘧啶 $500\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注,第1~2天。2周为一个治疗周期。观察组在对照组的基础上,给予贝伐珠单抗, $5\text{mg}/\text{kg}$,静脉点滴,两周一次,配合化疗贯续应用,共使用8个疗程。

1.3 观察指标

观察两组患者通过8个周期的治疗后的总体有效率、KPS评分的差异;两组患者治疗前血清CEA、CA242、CA199的水平差异;并观察两组患者治疗过程中不良反应的发生率的差别。

1.4 疗效判断

根据肿瘤分类诊断标准,有效率等于完全缓解病例加部分缓解病例占总治疗人数的比例:KPS评分(Karnofsky评分),0~100分值,上述患者治疗前评分均在70分,评分越低说明健康状况差,生存质量越低,低于60分,抗肿瘤治疗无法继续进行,治疗过程中以10分为一个等级,每进行一个疗程的治疗进行患者的KPS评分,分值越高,说明患者的生存质量和健康状况越好^[5]。

1.5 统计学方法

计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用t检验,所有数据采用SPSS20.0统计学软件进行处理, $P < 0.05$ 表示数据有统计学差异。

2 结果

2.1 两组患者治疗后有效率的比较

两组患者均完成为期8个周期的治疗,治疗中无死亡病例,

无中期停止化疗病例。观察组中30例患者,CR3例,PR14例,SD11例,PD2例,总体有效率为56.7%,对照组中,CR2例,PR7例,SD16例,PD5例,总有效率为30.0%,从CR+PR的例数来看,观察组总体有效率高于对照组,有统计学差异($P < 0.05$)。

表-1: 两组患者治疗后KPS评分的差异

	治疗前 KPS 评分	2个周期 KPS 评分	4个周期 KPS 评分	6个周期 KPS 评分	8个周期 KPS 评分
观察组 (N=30)	72.5±5.3*	71.2±8.1*	79.9±6.6**	80.3±8.1**	81.2±4.9**
对照组 (N=30)	72.7±5.0	71.5±7.9	71.2±4.9	70.6±3.2	73.6±4.5

注: 和对照组相比, * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$

2.3 两组患者治疗前后血清CEA、CA242、CA199的水平差异

两组患者在治疗前血清CEA、CA242、CA199无明显差异,在治疗8个周期后,治疗组患者的血清KPS评分比较治疗前两组患者评分均在70分以上,无统计学差异;疗程结束后两组患者的血清肿瘤标志物都呈现下降趋势,但观察组患者CEA、CA242、CA199比值低于对照组,数据有统计学差异($P < 0.05$)。详见表-2

表-2: 两组患者治疗前后CEA、CA242、CA199的差异

	治疗前		治疗后	
	观察组	对照组	观察组	对照组
CEA(ug/L)	7.3±2.1*	7.5±1.9	3.1±0.9**	5.8±2.1
CA242(U/ML)	22.5±3.6*	23.7±3.3	12.3±3.7**	18.9±3.8
CA199(U/ML)	32.9±5.4*	35.1±3.1	14.2±2.4**	27.6±3.8

注: 和对照组相比, * $P > 0.05$, ** $P < 0.05$

2.4 两组患者治疗过程中不良反应的差异

统计两组患者在治疗过程中三四级不良反应的发生率发现,观察组患者通过加用贝伐珠单抗后,并没有增加不良反应发生的几率,两组患者相比,无统计学差异。详见表-3

表-3: 两组患者治疗期间三四级不良反应发生的差异

	胃肠道反应	肝功能损伤	骨髓抑制	神经毒性	发生率
观察组 (N=30)	3	2	1	1	23.3%*
对照组 (N=30)	2	2	1	1	20.0%

注: 和对照组相比, * $P > 0.05$

3 讨论

临床上晚期结直肠癌患者的预后差、中位生存时间较短,临床治疗较为棘手。治疗的目的是提高患者的生存期、降低病情分期、缩小远处转移灶,部分患者获得再次手术的机会^[6-9]。目前临床上对于此类患者根据患者的全身情况大多以化疗为主,常用的治疗方案为伊立替康+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶(IFL方案),随着肿瘤免疫学、分子治疗学的进展,近些年来对于肿瘤的靶向治疗有较明显的进步,特别是抑制肿瘤新生血管生成的药物,被临床上证实是安全有效的,贝伐珠单抗是2004年美国第一个FDA获批上市的抑制肿瘤血管生成药,作为重组人源单克隆抗体具有良好的抑制肿瘤新生血管生成,用于晚期结直肠癌、肺癌的治疗^[10-12]。本研究通过IFL方案联合贝伐珠单抗用于晚期结直肠癌的治疗,通过观察两组患者的肿瘤治疗效果发现,单纯通过IFL方案治疗的患者部分患者出现CR、PR、SD,但通过联合贝伐珠单抗治疗后,出现CR、PR的患者更多(56.4% vs 30.0%),说明联合采用抗血管生成治疗可使得患者远处转移病灶缩小明显,获得更好的临床疗效。同时在患者的生存质量方面,两组患者在8个周期的治疗前KPS评分无明显差异,每两个疗程评价一次患者的KPS评分,在4、6、8次后,治疗组患者的KPS评分明显优于对照组($P < 0.05$),说明联合贝伐珠单抗后的抑瘤效果较为满意,肿瘤负荷明显减轻,对于患者的生存质量有较大帮助,且随着时间的推移,在4、6、8个疗程后,患者的KPS评分明显优于对照组,说明通过联合贝伐珠单抗后对于患者生存状态及生存质量有较大帮助,同时因联合治疗后患者的不良反应无明显增加,故患者在治疗周期的后几个疗程中表现出较好的KPS评分。通过观察两组患者的

2.2 两组患者KPS评分的比较

两组患者在8个周期的治疗前KPS评分无明显差异,每两个疗程评价一次患者的KPS评分,在4、6、8次后,治疗组患者的KPS评分明显优于对照组($P < 0.05$),详见表-1。

不良反应发现,观察组患者通过加用贝伐珠单抗后,并没有增加不良反应发生的几率(23.3% vs 20.0%),特别是在腹泻及肝肾毒性方面也没有明显增加其发生的概率,说明通过联合贝伐珠单抗是安全的,进一步的验证其在提高患者KPS评分中的作用。在通过观察患者的血清肿瘤标志物中发现,通过观察CEA、CA199、CA242等敏感指标,两组患者在治疗前上述指标无统计学差异,在通过8个周期的治疗后,观察组各血清肿瘤标志物的浓度均较对照组有明显下降,有统计学意义($P < 0.05$)。提示联合组的抑瘤效果和控制转移灶方面优于单纯IFL组,对于降低肿瘤分期,争取获得较长的生存期有一定的价值。综上所述,在晚期结直肠癌患者的化疗中,联合使用贝伐珠单抗可以获得较好的临床疗效,改善患者的生存质量,不增加患者的不良反应发生,可作为晚期结直肠癌患者的联合治疗选择药物方案。

参考文献

- [1] WAN D S, CHEN G. The recent research developments in epidemiology and risk factors of colorectal cancer[J]. *Prac J Cancer*, 2000, 15(2): 220-222.
- [2] LIU K J, ZHENG Y B, TONG S L, et al. Clinical research of bevacizumab plus chemotherapy for advanced metastatic colorectal cancer[J]. *Chin J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 20(10): 900-903.
- [3] MAO H, SHI Y, DAI G G. Clinical observation of cetuximab plus FOLFOX 4 regimen as the first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Chin Clin Oncology*, 2012, 17(4): 356-359.
- [4] FOLKMAN J. Tumor angiogenesis therapeutic implications[J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(21): 1182-1190.
- [5] Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial[J]. *Lancet*, 2000, 355(9209): 1041-1047.
- [6] Kabbinnavar F, Irl C, Zurlo A, et al. Bevacizumab improves the over-all and progression-free survival of patients with metastatic colorectal cancer treated with 5-fluorouracil-based regimens irrespective of base line risk[J]. *Oncology*, 2008, 75(3-4): 215-23.
- [7] 武晓楠, 赵赞博, 伍建宇, 等. 贝伐单抗联合卡培他滨治疗转移性结直肠癌的临床观察[J]. *中国医学科学院学报*, 2010, 32(4): 417-420.
- [8] 张红梅, 徐伶伶, 安广宇, 等. 贝伐单抗联合FOLFIRI方案一线治疗转移性结直肠癌的临床评价[J]. *肿瘤防治研究*, 2012, 39(8): 1001-1004.
- [9] 孙晨. 贝伐珠单抗联合化疗在转移性结肠癌治疗中的疗效及安全性研究[J]. *海峡药学*, 2018, 30: 188-189.
- [10] 李晓旭, 荣斌, 张金迪, 郭尚敬. 贝伐珠单抗联合化疗在结直肠癌中的研究概况[J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2018, 6: 31-32; 35.
- [11] 贾建宾, 聂双发, 李磊, 费建东. 贝伐珠单抗联合FOLFOX-6化疗方案对晚期结肠癌患者细胞凋亡及相关蛋白表达的影响[J]. *中国医药*, 2018, 13: 1518-1521.
- [12] 罗文杰, 刘明华, 罗小莉, 宋博. 贝伐珠单抗注射液治疗晚期结直肠癌的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34: 1407-1409.