

· 临床研究 ·

贝伐珠单抗对IV期结直肠癌的治疗效果及对预后的影响

刘海亮, 孙海平, 王爱云

北大医疗鲁中医院肿瘤科, 山东 淄博 255400

摘要: **目的** 探讨贝伐珠单抗治疗IV期结直肠癌的效果,以及对预后生存的影响。**方法** 选取2018年5月至2019年6月北大医疗鲁中医院收治的67例IV期结直肠癌患者,按随机数表法分为试验组(33例)和对照组(34例),试验组采用贝伐珠单抗联合替吉奥治疗,对照组采取替吉奥治疗。2个疗程后,比较两组临床疗效、肿瘤标记物、免疫指标、毒副作用发生情况及预后生存率。**结果** 化疗结束后,试验组治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义(87.88% vs 67.65%, $\chi^2 = 3.945, P < 0.05$)。治疗后,两组癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)125、CA199、血管内皮生长因子(VEGF)、基质金属蛋白酶(MMP)2、MMP9水平均低于治疗前,且试验组以上指标均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组恶心呕吐、手足综合征、白细胞减少、肝肾功能异常的发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。化疗后,试验组结直肠癌转移率与对照组比较差异无统计学意义(42.42% vs 55.88%, $\chi^2 = 1.214, P > 0.05$),试验组1年生存率高于对照组,差异有统计学意义(66.67% vs 41.18%, $\chi^2 = 4.377, P < 0.05$)。**结论** 贝伐珠单抗联合替吉奥可提高IV期结直肠癌患者临床疗效,降低肿瘤标记物水平和血清VEGF、MMP2和MMP9水平,改善患者预后。

关键词: 结直肠癌; 贝伐珠单抗; 替吉奥; 副作用; 预后

中图分类号: R735.3⁺4 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2021)09-1222-04

Bevacizumab on prognosis and survival of patients with stage IV colorectal cancer

LIU Hai-liang, SUN Hai-ping, WANG Ai-yun

Department of Oncology, PKUCare Luzhong Hospital, Zibo, Shandong 255400, China

Abstract: Objective To explore the effects of bevacizumab on the prognosis and survival of patients with stage IV colorectal cancer. **Methods** Sixty-seven patients with stage IV colorectal cancer admitted to Luzhong Hospital from May 2018 to June 2019 were selected and randomly divided into experimental group ($n = 33$) and control group ($n = 34$). Bevacizumab combined with gimeracil/oteracil/tegafur(S-1) was used in experimental group, and S-1 alone was given in control group. The clinical efficacy, tumor markers, immune indexes, side effects and survival rate were compared between two groups after 2 cycles of chemotherapy. **Results** After chemotherapy, the total effective rate in experimental group was significantly higher than that in control group (87.88% vs 67.65%, $\chi^2 = 3.945, P < 0.05$). The levels of carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen (CA) 125 and CA199, vascular endothelial growth factor (VEGF), matrix metalloproteinase 2 (MMP2) and MMP9 were significantly lower than those before treatment in both groups and were significantly lower in experimental group than those in control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidences of nausea and vomiting, hand foot syndrome, leucopenia, liver and kidney dysfunction ($P > 0.05$) and in the metastasis rate of colorectal cancer (42.42% vs 55.88%, $\chi^2 = 1.214, P > 0.05$) between two groups. The 1-year survival rate in experimental group was significantly higher than that in control group (66.67% vs 41.18%, $\chi^2 = 4.377, P < 0.05$). **Conclusion** Bevacizumab combined with S-1 could increase the clinical efficacy, reduce the levels of tumor markers, serum VEGF, MMP2 and MMP9 and improve the prognosis of patients with stage IV colorectal cancer.

Keywords: Colorectal cancer; Bevacizumab; Gimeracil/oteracil/tegafur; Side effect; Prognosis

结直肠癌是一种常见的消化道恶性肿瘤,发病率逐年上升,在恶性肿瘤死亡率中排名第三^[1]。手术

切除是早期、中期结直肠癌患者的主要治疗方法。晚期结直肠癌患者一般采用化学治疗^[2]。替吉奥是一

种口服抗癌药,但会产生较多毒副作用^[3]。贝伐珠单抗是一种抗血管内皮生长因子(VEGF)的肿瘤靶向药物,通过与VEGF直接作用阻断其活化过程,抑制肿瘤血管的生长^[4]。本研究讨论贝伐珠单抗联合替吉奥对治疗IV期结直肠癌患者的疗效及预后影响。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年5月至2019年6月北大医疗鲁中医院收治的67例IV期结直肠癌患者,随机数表法分为两组。纳入标准:(1)经细胞学及组织学病理确诊为结直肠癌患者;(2)TNM分期:IV期;(3)入组前接受奥沙利铂+氟尿嘧啶类化疗,疗效不佳;(4)生存期>3个月。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)合并严重感染及消化道出血者;(3)合并严重肝肾功能障碍者;(4)合并糖尿病、高血压病患者;(5)合并其他恶性肿瘤;(6)合并血液系统疾病或传染病等。试验组33例,男性23例,女性10例,年龄36~76(42.94±10.23)岁;对照组34例,男性22例,女性12例,年龄34~73(42.52±11.98)岁。两组患者性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。患者及家属对研究知情同意,并签署知情同意书。本研究经医院伦理委员会审核并通过。

1.2 治疗方法 对照组:口服替吉奥,40 mg/次,2次/d,连续服用2周后停药1周,21 d为1个疗程。试验组:d1,静脉滴注贝伐珠单抗(Roche Pharma,注册证号S20170035)6.5 mg/kg;替吉奥用药方式方法同对照组。2个疗程后对治疗效果进行评估。

1.3 评价标准 (1)两组临床疗效。化疗前后行CT检查,完全缓解(CR):可见病变消失,扫描无异常,持续至少4周;部分缓解(PR):肿瘤最大直径(LDs)和最大垂直直径(LPDs)之积缩小 $\geq 50\%$;疾病稳定(SD):肿瘤LDs与LPDs之积缩小 $< 50\%$ 或增大 $< 25\%$;疾病进展(PD):一个或多个病灶的LDs与LPDs之积增加 $\geq 25\%$ 。总有效率=(CR+PR+SD)/总人数 $\times 100\%$ 。(2)两组肿瘤标记物对比。主要包括癌胚抗原(CEA)、糖类抗原(CA)199、CA125。治疗前及化疗结束后空腹抽取患者静脉血6 ml,离心15 min,取上层清液,采用电化学发光法检测。(3)两组血清指标对比。采用酶联免疫吸附(ELISA)法进行血清指标检测,其中主要包括VEGF、基质金属蛋白酶(MMP)2、MMP9水平。(4)两组毒副反应发生

情况,毒副反应包括呕吐、手足综合征、白细胞减少、肝肾功能异常,将其分为0~IV级。(5)两组预后情况比较,包括直肠癌转移和化疗后1年死亡率。

1.4 统计学方法 采用SPSS 18.0软件进行数据分析。计数资料用率表示,采用 χ^2 检验和校正 χ^2 检验;计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组近期疗效比较 化疗结束后,试验组治疗总有效率高于对照组($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组肿瘤标记物对比 治疗后,两组CEA、CA125和CA199水平均低于治疗前,且试验组以上指标低于对照组($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组VEGF、MMP2和MMP9水平对比 治疗后,两组VEGF、MMP2和MMP9水平均低于治疗前,且试验组以上指标均低于对照组($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组毒副反应发生情况 两组恶心呕吐、手足综合征、白细胞减少、肝肾功能异常的发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

2.5 两组预后情况比较 化疗后,两组结直肠癌转移率比较差异无统计学意义($P>0.05$),试验组1年生存率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

表1 两组近期疗效比较 [例(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	总有效率(%)
试验组	33	2	10	17	4	87.88
对照组	34	0	9	14	11	67.65
χ^2 值						3.945
P 值						0.047

表2 两组治疗前后肿瘤标记物对比 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	CEA($\mu\text{g/L}$)	CA125(u/ml)	CA199(u/ml)
试验组	33	治疗前	32.25±5.52	79.14±22.23	508.67±66.42
		治疗后	15.14±2.83 ^{ab}	35.78±13.14 ^{ab}	268.04±56.27 ^{ab}
对照组	34	治疗前	32.61±5.47	78.63±20.26	508.42±65.37
		治疗后	22.28±2.84 ^a	56.03±13.27 ^a	356.19±71.52 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$ 。

表3 两组VEGF、MMP2和MMP9水平对比 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	VEGF(ng/L)	MMP2(mg/L)	MMP9(mg/L)
试验组	33	治疗前	438.85±54.20	271.12±45.53	308.67±47.42
		治疗后	309.84±30.83 ^{ab}	201.30±20.84 ^{ab}	198.04±31.77 ^{ab}
对照组	34	治疗前	437.71±54.27	270.13±44.56	307.42±46.37
		治疗后	350.28±30.44 ^a	224.83±28.27 ^a	142.19±32.32 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$ 。

表4 两组毒副反应发生情况 [例(%)]

组别	例数	恶心呕吐		手足综合征		白细胞减少		肝肾功能异常	
		I~II	III~IV	I~II	III~IV	I~II	III~IV	I~II	III~IV
试验组	33	4(12.12)	0	3(9.09)	0	4(12.12)	1(3.03)	3(9.09)	0
对照组	34	2(5.88)	0	0	0	2(5.88)	0	1(2.94)	0
χ^2 值		0.217		1.459		0.707		0.299	
P 值		0.641		0.227		0.401		0.585	

表5 两组预后情况比较 [例(%)]

组别	例数	结直肠癌转移率	1年生存率
试验组	33	14(42.42)	22(66.67)
对照组	34	19(55.88)	14(41.18)
χ^2 值		1.214	4.377
P 值		0.271	0.036

3 讨论

由于结直肠癌发病早期症状不明显,大量患者确诊时已经错过最佳手术时间,临床中常采用化疗对结直肠癌晚期患者进行治疗^[5-8]。替吉奥中含有5-氟尿嘧啶(5-Fu)的前体替加氟,可以在肿瘤患者体内进行高效的5-Fu转化,抗肿瘤疗效显著^[9-11]。与左富义等^[12]研究一致。贝伐珠单抗是一种抗VEGF的肿瘤靶向药物,通过与VEGF直接作用阻断其活化过程,进而抑制肿瘤生长^[13-15]。邓芙蓉等^[16]研究显示,贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期恶性肿瘤患者,可以提高总生存率。

本研究中试验组患者化疗结束后的治疗有效率高于对照组,说明与单独使用替吉奥相比,贝伐珠单抗联合替吉奥可更好控制恶性肿瘤的发展,推测其原因可能与贝伐珠单抗减小组织间隙压,增加血管通透性,达到更好地治疗效果有关,杨宏等^[17]的研究也显示,贝伐珠单抗联合化疗药物可以进一步提高药效。

常见的肿瘤标记物有CEA、CA199和CA125,其中CEA可以在人体的食管、肠胃等部位表达,CA199是一种由结直肠细胞生成的蛋白质抗体,VEGF通过诱导新生血管的产生参与肿瘤发展^[18-19]。张鑫东等^[20]的研究显示CEA、CA199和CA125三种肿瘤标记物在结直肠癌患者体内呈现高表达。本研究中治疗后试验组的CEA、CA125和CA199水平均低于对照组,说明贝伐珠单抗联合替吉奥可以降低IV期结直肠癌患者体内肿瘤标记物水平。有研究显示,晚期恶性肿瘤患者体内MMP2、MMP9及VEGF水平会明显升高,可能与肿瘤的进展有关^[21]。本研究中治疗后试验组的MMP2、MMP9及VEGF水平均低于对照组,说明与单独使用替吉奥相比,贝伐珠单抗联合替吉奥降低IV期结直肠癌患者体内MMP2、MMP9及VEGF的疗效更显著,与赵磊^[22]和蔡月^[23]等的研究结果

相似。

有研究显示,贝伐珠单抗与化疗药物联合使用可以明显提高晚期肿瘤患者的中位生存期,改善其预后情况^[24]。本研究中两组IV期结直肠癌患者转移率和治疗后毒副反应发生率比较差异无统计学意义,试验组1年生存率高于对照组,提示贝伐珠单抗联合替吉奥可以改善患者的预后情况,但是由于随访时间较短且样本较少,不能完全掌握患者3、5年后的生存预后情况,有待进一步扩大样本和随访时间。

综上所述,利用贝伐珠单抗联合替吉奥对IV期结直肠癌患者进行化疗治疗,可以降低患者体内肿瘤标记物水平,降低血清MMP2、MMP9及VEGF水平并提高生存率,改善患者预后。

参考文献

- [1] Vincent MD, Breadner D, Cripps MC, et al. Phase I/II trial of dose-reduced capecitabine in elderly patients with advanced colorectal cancer[J]. *Curr Oncol Tor Ont*, 2017, 24(4): e261-e268.
- [2] Mosher CE, Adams RN, Helft PR, et al. Positive changes among patients with advanced colorectal cancer and their family caregivers: a qualitative analysis[J]. *Psychol Health*, 2017, 32(1): 94-109.
- [3] 苏正曙, 陈建望, 孙余挺. 替吉奥联合奥沙利铂一线治疗晚期结直肠癌的临床分析[J]. *实用肿瘤杂志*, 2017, 32(1): 77-79.
- [4] 张志国, 李文文, 杨凡, 等. SOX联合贝伐单抗和mFOLFOX6联合贝伐单抗方案治疗转移性结直肠癌患者疗效和安全性比较[J]. *医学综述*, 2018, 24(2): 389-393.
- [5] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. *Eur J Cancer*, 2009, 45(2): 228-247.
- [6] Chiu JW, Krzyzanowska MK, Serra S, et al. Molecular profiling of patients with advanced colorectal cancer: princess Margaret cancer centre experience[J]. *Clin Color Cancer*, 2018, 17(1): 73-79.
- [7] Wood G, Grenader T, Nash S, et al. Derived neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer according to RAS and BRAF status: a post-hoc analysis of the MRC COIN study[J]. *Anti Cancer Drugs*, 2017, 28(5): 546-550.
- [8] 王永辉, 韩传军, 黄剑辉, 等. 改良CAPIRI与标准FOLFIRI方案二线治疗转移性结直肠癌的疗效与安全性分析[J]. *中华全科医学*, 2020, 18(5): 49-51, 111.
- [9] 朱凌燕, 王秀明, 李超群. 奥沙利铂联合卡培他滨或替吉奥在晚期胃癌中的近期疗效比较[J]. *中国临床研究*, 2020, 33(6): 815-817, 821.

- [10] 杨宁娟,殷常春,潘守杰,等.阿帕替尼联合替吉奥对老年晚期胃癌的疗效[J].中国临床研究,2019,32(2):162-165.
- [11] 蒋丽媛,田新,赵彩霞.伊立替康联合替吉奥对晚期结肠癌患者临床疗效及对血清 VEGF、MMP-9 的影响[J].广东医学,2018,39(12):1888-1890.
- [12] 左富义,于波,聂玉辉.替吉奥联合奥沙利铂与卡培他滨联合奥沙利铂方案治疗结直肠癌的疗效比较研究[J].中国全科医学,2017,20(29):3612-3616.
- [13] 段佳文,武雪亮,牛玉春,等.西妥昔单抗和贝伐单抗在晚期结直肠癌一二线治疗中的研究进展[J].中国医药导报,2017,14(24):50-53.
- [14] 赵磊,王婧,车娟娟,等.贝伐单抗在晚期结直肠癌患者治疗中安全性临床研究[J].四川医学,2018,39(2):119-122.
- [15] 邓晓燕,陈小霞,谢环,等.贝伐珠单抗腹腔灌注联合静脉化疗治疗晚期卵巢癌[J].中国临床研究,2019,32(5):612-615,619.
- [16] 邓芙蓉,王晓霞,刘厚强,等.西妥昔单抗与贝伐单抗分别联合 FOLFOX4 方案治疗晚期结直肠癌的对比研究[J].现代肿瘤医学,2017,25(17):2781-2784.
- [17] 杨宏,韩震,邹晓红,等.贝伐单抗联合化疗对晚期结直肠癌患者循环内皮细胞的影响[J].中国肿瘤临床与康复,2017,24(4):432-435.
- [18] Klaver CEL, Huijgevoort NCM, Buck van Overstraeten A, et al. Locally advanced colorectal cancer: true peritoneal tumor penetration is associated with peritoneal metastases[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(1):212-220.
- [19] 卢旭妹,容元,杨碧颖.血清多种肿瘤标志物联合检测对结直肠癌的诊断意义[J].临床检验杂志(电子版),2018,7(4):702-703.
- [20] 张鑫东,葛晓蕾,刘省存,等.血清 CA199 和 CEA 对结直肠癌转移和预后预测的价值[J].中华疾病控制杂志,2018,22(1):57-61.
- [21] 沈艳,李莉.中西医结合治疗大肠癌的研究进展[J].中国临床研究,2017,30(8):1138-1139.
- [22] 赵磊,王婧,车娟娟,等.贝伐单抗联合卡培他滨一线治疗老年转移性结直肠癌患者的疗效和安全性[J].临床与病理杂志,2017,37(8):1629-1633.
- [23] 蔡月,邓儒,胡华斌,等.改良剂量的 FOLFOXIRI 化疗方案(氟尿嘧啶、奥沙利铂、伊立替康)治疗结直肠癌的安全性和初步疗效分析[J].中华胃肠外科杂志,2018,21(9):1045-1050.
- [24] 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.

收稿日期:2021-01-27 修回日期:2021-02-16 编辑:王国品

(上接第 1221 页)

参考文献

- [1] Palma CC, Pavesi M, Nogueira VG, et al. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with diabetes mellitus [J]. Diabetol Metab Syndr, 2013, 5(1):58.
- [2] 杨艳锋,朱敬敬,徐利萍,等.2型糖尿病患者合并亚临床甲状腺功能减退研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(96):113-114.
- [3] Duntas LH, Orgiazzi J, Brabant G. The interface between thyroid and diabetes mellitus [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2011, 75(1):1-9.
- [4] Chubb SA, Davis WA, Davis TM. Interactions among thyroid function, insulin sensitivity, and serum lipid concentrations: the Fremantle diabetes study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2005, 90(9):5317-5320.
- [5] Mansournia N, Riyahi S, Tofangchiha S, et al. Subclinical hypothyroidism and diabetic nephropathy in Iranian patients with type 2 diabetes [J]. J Endocrinol Invest, 2017, 40(3):289-295.
- [6] 周翠萍.2型糖尿病合并亚临床甲减与糖尿病血管并发症相关性的研究[J].糖尿病新世界,2017,20(14):69-70.
- [7] Chen HS, Wu TE, Jap TS, et al. Subclinical hypothyroidism is a risk factor for nephropathy and cardiovascular diseases in Type 2 diabetic patients [J]. Diabet Med, 2007, 24(12):1336-1344.
- [8] Furukawa S, Yamamoto S, Todo Y, et al. Association between subclinical hypothyroidism and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Endocr J, 2014, 61(10):1011-1018.
- [9] Kim BY, Kim CH, Jung CH, et al. Association between subclinical hypothyroidism and severe diabetic retinopathy in Korean patients with type 2 diabetes [J]. Endocr J, 2011, 58(12):1065-1070.
- [10] 方敏,余韵,欧阳正隆,等.新诊断2型糖尿病视网膜病变与周围神经病变的相关危险因素分析[J].中山大学学报(医学科学版),2017,38(2):315-320.
- [11] 申忠琴,王青,李海英,等.亚临床甲减与初诊2型糖尿病患者血压的相关性研究[J].贵阳中医学院学报,2014,36(5):80-82.
- [12] 陈晨,吴双庆,王玉芳,等.糖尿病病程与糖尿病视网膜病变的相关性[J].中国现代医生,2020,58(11):77-80.
- [13] 李珍梅,钟义春,陈晓正,等.2型糖尿病合并亚临床甲状腺功能减退症与糖尿病微血管并发症的相关性分析[J].现代诊断与治疗,2016,27(13):2370-2372.
- [14] 付丽华.体重指数与糖尿病肾病相关性研究[D].唐山:华北理工大学,2018.
- [15] 刘俊,郭毅,刘晴,等.超重、肥胖与2型糖尿病相关性的 meta 分析[J].中国循证医学杂志,2013,13(2):190-195.
- [16] 洪叟,赵慧,毛红,等.2型糖尿病合并亚临床甲减对糖尿病足发生的影响[J].中国老年学杂志,2012,32(18):3909-3911.
- [17] 郑青莲.踝肱指数对2型糖尿病病人足溃疡的预测价值研究[J].护理研究,2010,24(S1):28-29.

收稿日期:2021-01-14 修回日期:2021-03-08 编辑:石嘉莹