

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

张红梅,徐伶伶,安广宇

Evaluation of Bevacizumab Combined with FOLFIRI as First-line Treatment for Patients with Metastatic Colorectal Cancer

Zhang Hongmei, Xu Lingling, An Guangyu

Department of Medical Oncology, Beijing Shijitan Hospital, CMU, Beijing 100038, China

Corresponding Author: An Guangyu, E-mail: anguangyu@hotmail.com

Abstract: Objective To assess the efficacy and safety of bevacizumab plus FOLFIRI for the first line treatment in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. **Methods** From May 2008 to July 2009, 40 previously untreated mCRC patients received treatment of FOLFIRI ($n=20$) or FOLFIRI plus Bevacizumab ($n=20$). The treatment continued until disease progression or unacceptable toxicity. The data were retrospectively analyzed. **Results** All patients were evaluable for response, survival and toxicity analysis. The objective response rate of FOLFIRI and FOLFIRI plus Bevacizumab regimen groups was 25% (5/20) and 60% (12/20), respectively ($\chi^2=5.013, P=0.025$). The median disease-free survival (DFS) of FOLFIRI and FOLFIRI plus bevacizumab group was 5.1 and 10.1 months, respectively ($\chi^2=9.703, P=0.002$). The one-year survival rate was 48% and 70%, and the median overall survival (OS) was 11.0 and 18.0 months, respectively, with significant difference among the two treatment groups ($\chi^2=5.852, P=0.016$). The common toxicity profiles of FOLFIRI and FOLFIRI plus bevacizumab regimens were diarrhea and neutropenia, while the toxicity related to bevacizumab was consistent with that documented in previous literature such as hypertension, hemorrhage, cardiac, and proteinuria toxicity. **Conclusion** The addition of bevacizumab to FOLFIRI regimen significantly improves the response rate, DFS and OS in first-line treatment for patients with mCRC and its toxicity is well tolerated.

Key words: Colorectal neoplasms; Bevacizumab; Irinotecan

摘要:目的 评价贝伐单抗联合 FOLFIRI 方案一线治疗转移性结直肠癌的疗效和安全性。**方法** 将 40 例转移性结直肠癌患者随机分为 FOLFIRI 组和 FOLFIRI+贝伐单抗组。FOLFIRI 组采用 CPT-11 (180 mg/m²) + 甲酰四氢叶酸 (200 mg/m²) + 5-Fu (1 000 mg/m²)。FOLFIRI+贝伐单抗组采用贝伐单抗 (每 2 周 5 mg/kg) + FOLFIRI 方案;两组患者均持续治疗至病情进展或毒性不能耐受。**结果** 40 例患者均可评价疗效和不良反应。FOLFIRI 组和 FOLFIRI+贝伐单抗组的治疗有效率分别为 25% (5/20) 和 60% (12/20) ($\chi^2=5.013, P=0.025$), 中位无疾病进展时间 (DFS) 分别为 5.1 和 10.1 月 ($\chi^2=9.703, P=0.002$)。两组患者的 1 年生存率分别为 48% 和 70%, 中位生存时间 (OS) 分别为 11.0 月和 18.0 月, 总生存期在两组间差异有统计学意义 ($\chi^2=5.852, P=0.016$)。两组的主要不良反应为迟发性腹泻和中性粒细胞减少, FOLFIRI+贝伐单抗组增加的不良反应主要有高血压、出血、蛋白尿和心脏毒性, 但患者可以耐受。**结论** FOLFIRI 方案化疗联用贝伐单抗提高了晚期结直肠癌患者治疗的有效率, 并延长了 DFS 及 OS, 不良反应患者可以耐受。

关键词: 结直肠肿瘤; 贝伐单抗; 伊立替康

中图分类号: R735.3; R730.53 文献标识码: A 文章编号: 1000-8578(2012)08-1001-04

0 引言

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 虽然近 10 年以来, 美国的结直肠癌发病率和死亡率已逐渐下

降, 整体 5 年生存率约为 65%。但仍约 19% 的患者在诊断时已发生转移, 其 5 年生存率较低 (约 10%)^[1]。近年来, 结直肠癌的发病率在我国呈上升趋势, 尤其是转移性结直肠癌仍占较大比例^[2]。而目前, 单纯以化疗为主的结直肠癌的治疗又受到疗效的制约难有突破。以伊立替康 (CPT-11) 为主的化疗方案如 FOLFIRI 是治疗转移性结直肠癌的主要方案之一, 但一线使用的有效率仅为 30%~

收稿日期: 2012-03-02; 修回日期: 2012-05-15
作者单位: 100038 北京, 北京世纪坛医院肿瘤内科
通信作者: 安广宇, E-mail: anguangyu@hotmail.com
作者简介: 张红梅 (1967-), 女, 硕士, 副主任医师, 主要从事消化道肿瘤以及胸部肿瘤的内科治疗

40%。贝伐单抗作为血管内皮生长因子(VEGF)的人源化单克隆抗体,与 VEGF 结合,阻止和减弱 VEGF 与血管内皮细胞表面受体的结合,从而抑制内皮细胞增殖和新生血管生成,起到抗肿瘤作用^[3]。国外多组研究证实^[4-5],贝伐单抗联合化疗具有协同作用,一线治疗晚期结直肠癌不但提高了治疗有效率,而且可显著延长患者生存期。

我们对 2008 年 5 月—2009 年 7 月间一线使用 FOLFIRI 方案治疗的 40 例转移性结直肠癌患者分成两组,一组单独使用 FOLFIRI 方案,另一组 FOLFIRI+贝伐单抗,将以上两组治疗结果进行比较,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

40 例经病理证实的转移性结直肠癌患者,其中男 29 例,女 11 例;年龄 20~77 岁,中位年龄 52 岁。将 40 例患者随机抽签分为 FOLFIRI 组(20 例)和 FOLFIRI+贝伐单抗组(20 例),两组患者均可评价疗效和安全性,其一般资料见表 1。

表 1 FOLFIRI 组和 FOLFIRI+贝伐单抗组患者的一般情况
Table 1 Characteristics of patients in the FOLFIRI group and FOLFIRI+ Bevacizumab group

Variables	FOLFIRI	FOLFIRI+ Bevacizumab	χ^2	P
Gender				
Male	15	14	0.125	0.723
Female	5	6		
Age(years)				
≤50	5	6	0.315	0.682
>50	15	14		
Pathological type				
Adenocarcinoma	18	17	1.029	0.598
Myxoadenocarcinoma	2	2		
Adenocarcinoma + Myxoadenocarcinoma	0	1		
Differentiation degree				
Highly	4	3	0.345	0.842
Moderately	14	14		
Poorly	2	3		
Treatment ways				
Original tumor surgery	18	17	0.23	0.632
Not go to surgery	2	3		

1.2 治疗方法

(1) FOLFIRI 组:CPT-11 180 mg/m²,静脉滴注,d1;CF 200 mg/m²,静脉滴注,d1,5-Fu 1 000 mg/m²,持续静脉滴注 46 h。2 周为 1 周期,3 周期评价疗效。(2) FOLFIRI+贝伐单抗组:贝伐单抗

(罗氏制药有限公司)每 2 周 5 mg/kg,静脉滴注;FOLFIRI 用法与单用组相同。2 周为 1 周期,3 周期评价疗效。两组患者均持续治疗直至病情进展或毒性不能耐受。

1.3 疗效判定标准

根据实体瘤疗效反应的评价标准(RECIST),分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。按美国国立癌症研究所常见毒性事件(NCI-CTC)3.0 毒性评价标准对不良反应进行分级,分为 0~Ⅳ度。

1.4 随访及统计学方法

所有患者随访至 2010 年 8 月 30 日,中位随访时间 18 月,无一例失访。至截尾时间,全组有 23 例患者死亡。用 SPSS 16.0 统计软件进行统计学处理,组间比较进行 χ^2 检验,应用 Kaplan Meier 法计算生存率,近期疗效和不良反应应用 χ^2 检验,采用 Cox 比例风险模型进行预后的多因素分析,显著性水平 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 治疗情况

两组的中位治疗时间分别为 9 周和 12 周。按毒性仅应调整 CPT-11 的剂量;两组中 CPT-11 全剂量完成的患者分别占 75%和 70%。贝伐单抗:共治疗 180 周,中位治疗时间为 8 周。

2.2 疗效

FOLFIRI 组:CR 0 例(0),PR 5 例(25%),SD 12 例(60%),PD 3 例(15%),有效率(ORR)为 25%,疾病控制率为 85%;而在 FOLFIRI+贝伐单抗组 CR 1 例(5%),PR 11 例(55%),SD 7 例(35%),PD 1 例(5%),有效率为 60%,疾病控制率为 95%,FOLFIRI+贝伐单抗组的疗效明显优于 FOLFIRI 组,差异有统计学意义($P=0.025$),见表 2。

表 2 FOLFIRI 组和 FOLFIRI+贝伐单抗组患者近期疗效的比较(n,%)

Table 2 Comparison of short-term efficiency for patients in the FOLFIRI group and FOLFIRI+ Bevacizumab group(n, %)					
Groups	n	CR	PR	SD	PD
FOLFIRI	20	0(0)	5(25)	12(60)	3(15)
FOLFIRI+ Bevacizumab	20	1(5)	11(55)	7(35)	1(5)

2.3 无疾病进展生存期(DFS)

所有患者在疾病进展后均采取二线或局部治疗。FOLFIRI+贝伐单抗组 1 例患者 DFS 超过 1 年,为 14 月。Kaplan Meier 法分析显示,FOLFIRI 组的中位 DFS 为 5.1 月(95% CI 为 3.4~5.7 月),

FOLFIRI+ 贝伐单抗组为 10.1 月(95% CI 为 9.1~11.0 月)。FOLFIRI + 贝伐单抗组的中位 DFS 明显高于 FOLFIRI 组,差异有统计学意义($\chi^2 = 9.703, P = 0.002$),见图 1。

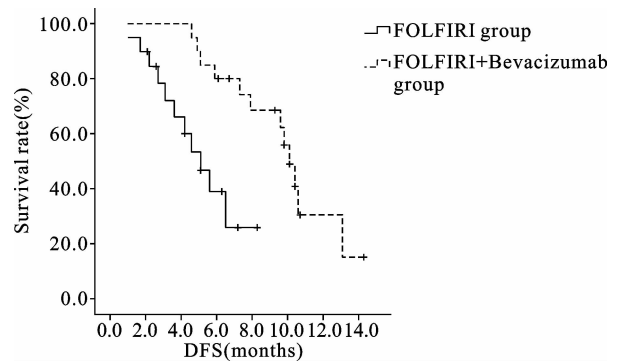


图 1 FOLFIRI 组和 FOLFIRI+贝伐单抗组患者的 DFS 比较
Figure 1 Comparison of the disease free survival of patients in the FOLFIRI group and FOLFIRI+ Bevacizumab group

2.4 总生存时间(OS)

20 例 FOLFIRI 组患者的 1 年生存率为 48%,中位 OS 为 11 月,FOLFIRI + 贝伐单抗组患者的 1 年生存率为 70%,中位 OS 为 18 月,两组间差异有统计学意义($\chi^2 = 5.852, P = 0.016$),见图 2。

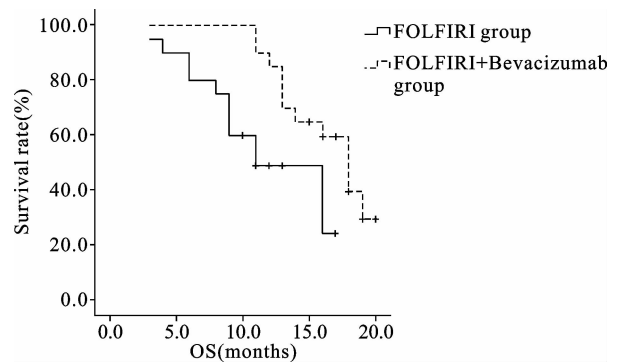


图 2 FOLFIRI 组和 FOLFIRI+贝伐单抗组患者的 OS 比较
Figure 2 Comparison of overall survival of patients in the FOLFIRI group and FOLFIRI+ Bevacizumab group

用 Cox 比例风险回归分析方法,研究患者性别、年龄、病理组织类型、分化程度、原发灶是否手术等因素对患者生存的影响。结果显示,以上因素对患者的 OS 均无影响。

2.5 不良反应

两组患者均有中性粒细胞减少和腹泻发生。大多数均 I~II 度,FOLFIRI 组中 III~IV 度中性粒细胞减少和腹泻的发生率均为 10%,FOLFIRI + 贝伐单抗组均为 15%,差异无统计学意义($P>0.5$)。与 FOLFIRI 组相比,FOLFIRI + 贝伐单抗组增加的不良反应主要是出血、高血压及心脏毒性,但这些不良反应均可控制;有 8 例(40%)患者发生出血事件,均为短暂的鼻衄,未作处理或经填塞后好转;有 1 例

(5%)患者出现 III 度高血压,经降压药物治疗,可理想控制;4 例(20%)患者出现心前区不适,经扩管治疗后好转,见表 3。

表 3 FOLFIRI 组和 FOLFIRI+贝伐单抗组患者的不良反应比较[n(%)]

Table 3 Comparison of adverse events of patients in the FOLFIRI group and FOLFIRI+ Bevacizumab group[n(%)]

Adverse reaction	FOLFIRI (n = 20)		FOLFIRI + Bevacizumab (n = 20)	
	I ~ II	III ~ IV	I ~ II	III ~ IV
Granulocytopenia	14(70)	2(10)	15(75)	3(15)
Thrombocytopenia	12(60)	1(5)	13(65)	1(5)
Diarrhea	12(60)	2(10)	13(65)	3(15)
Obstruction	1(5)	1(5)	1(5)	1(5)
Hypertension	0(0)	0(0)	6(30)	1(5)
Bleeding	0(0)	0(0)	8(40)	0(0)
Heart failure	1(5)	0(0)	4(20)	0(0)
Proteinuria	0(0)	0(0)	4(20)	0(0)
Liver function abnormal	1(5)	0(0)	8(40)	0(0)
Kidney function abnormal	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)

3 讨论

VEGF 是一种与内皮细胞有高度亲和力的糖蛋白,可与血管内皮细胞特异结合,并具有血管通透性,可协助肿瘤细胞进入脉管系统,同时能直接促进血管内皮细胞增殖,从而促进新生血管生成。因此,VEGF 是肿瘤治疗的重要靶点之一。研究发现^[6],直径在 2 mm 以上的肿瘤需要独立的脉管系统维系其存活及发展,肿瘤血管生成涉及多种细胞和细胞因子,其中 VEGF 在肿瘤的发展过程中全程表达,抗 VEGF 通过抑制新生血管来达到控制肿瘤的目的,是近年来靶向治疗研究中的热点。

贝伐单抗是一种重组的人源化、人鼠嵌合的抗 VEGF 的单克隆抗体,可通过封闭 VEGF 阻断其与血管内皮细胞生长因子受体(如 Flt-1 和 KDR 等)结合,使 VEGF 无法活化而发挥肿瘤生成的作用。AVF2107g 是贝伐珠单抗第一个 III 期临床研究^[7],基于该研究结果,2004 年 FDA 批准其用于转移性结直肠癌治疗,这是美国第一个获得批准上市的肿瘤血管生成抑制药物。国外多组随机对照研究表明^[8-9],贝伐珠单抗是目前唯一一个在转移性结直肠癌一线治疗总人群中,可以显著延长总生存期的靶向药物。目前,美国国家癌症网指南已推荐贝伐单抗联合 FOLFOX、FOLFIRI、CAPEOX 作为转移性结直肠癌的一线化疗方案。贝伐珠单抗联合化疗相比化疗单药可以延长转移性结直肠癌一线治疗总人

群 OS 近 5 月,降低死亡风险 34%(HR = 0.66;95% CI:0.54~0.81)。对于一线化疗后进展的转移性结直肠癌,二线治疗时推荐联用贝伐单抗。

AVIRIⅣ期试验^[10]共纳入 209 例患者,应用贝伐单抗 + FOLFIRI 方案(CPT-11 + 5-Fu + CF)作为一线治疗,中位 PFS 和 OS 分别为 11.1 和 22.2 月,不良反应较少,患者的耐受性良好,RR 达 44%,疾病控制率(DCR)达 90%,这项试验证明了贝伐单抗联合化疗的有效性和安全性。

本研究显示,FOLFIRI + 贝伐单抗与单用 FOLFIRI 比较,有效率分别为 60% vs. 25%, $P = 0.025$ 。DFS 分别为 10.1 月 vs. 5.1 月, $P = 0.003$ 。中位 OS 为 18 月 vs. 11 月, $P = 0.032$ 。表明 FOLFIRI + 贝伐单抗治疗晚期结直肠癌明显优于 FOLFIRI。

研究显示,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(2%)、伤口延迟愈合(1%)及心力衰竭(1%)。本研究中,贝伐单抗相关的不良反应主要为出血、高血压及心脏毒性,有 8 例(40%)患者发生出血事件,均为短暂的鼻衄,未作处理或经填塞后好转;有 1 例(5%)患者出现Ⅲ度高血压,经降压药物治疗,可理想控制;4 例(20%)患者出现心前区不适,经扩管治疗后好转;4 例(20%)患者出现蛋白尿,均为Ⅰ~Ⅱ度。由此可见,结直肠癌患者应用贝伐单抗是安全的,常见的鼻衄、高血压、蛋白尿心脏的毒性等不良反应是可控的,因本研究例数较少,未见胃肠出血及穿孔。

本研究表明,尽管 FOLFIRI + 贝伐单抗方案会导致极少数患者出现严重的不良反应,但总的来说,该方案耐受性良好,大多数不良反应为轻-中度,并且通过对症治疗容易控制。

总之,对于一线治疗的晚期转移性结直肠癌,FOLFIRI + 贝伐单抗方案有效、耐受性好,能显著延长患者的 DFS 及中位 OS,是值得推荐的治疗选择。但由于病例数有限,需积累更多的经验。

参考文献:

[1] 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):748-53.

[2] Dong ZW,Qiao YL,Li LD,et al. A report of cancer high incidence scene in china[J]. Zhongguo Zhong Liu,2009,18(1):4-9. [董志伟,乔友林,李连弟,等. 中国癌症高发现场报告[J]. 中国肿瘤,2009,18(1):4-9.]

[3] 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):1041-7.

[4] Kabbinnar F,Irl C,Zurlo A,et al. Bevacizumab improves the overall and progression-free survival of patients with metastatic colorectal cancer treated with 5-fluorouracil-based regimens irrespective of baseline risk[J]. Oncology,2008,75(3-4):215-23.

[5] Kabbinnar FF,Hurwitz HI,Yi J,et al. Addition of bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer;pooled analysis of cohorts of older patients from two randomized clinical trials[J]. J Clin Oncol,2009,27(2):199-205.

[6] Chowdhury MW,Scaramuzzi RJ,Wheeler-Jones CP,et al. The expression of angiogenic growth factors and their receptors in ovarian follicles throughout the estrous cycle in the ewe[J]. Theriogenology,2010,73(7):856-72.

[7] Hurwitz H. Integrating the anti-VEGF-A humanized monoclonal antibody bevacizumab with chemotherapy in advanced colorectal cancer[J]. Clin Colorectal Cancer,2004,4(Suppl 2):S62-8.

[8] Tyagi P,Grothey A. Commentary on a phase III trial of bevacizumab plus XELOX or FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer;the NO16966 trial[J]. Clin Colorectal Cancer,2006,6(4):261-4.

[9] Okines A,Puerto OD,Cunningham D,et al. Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer First BEAT and the randomised phase-III NO16966 trial[J]. Br J Cancer,2009,101(7):1033-8.

[10] Sobrero A,Ackland S,Clarke S,et al. Phase IV study of bevacizumab in combination with infusional fluorouracil,leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) in first-line metastatic colorectal cancer[J]. Oncology,2009,77(2):113-9.

[编辑:黄国玲;校对:安 凤]