

贝伐珠单抗在结直肠癌治疗中的应用

文磊,张红梅,徐立

(第四军医大学第一附属医院/西京医院,陕西 西安 710032)

摘要:近年来,随着对肿瘤生物学认识的深入,以贝伐珠单抗、西妥昔单抗为代表的分子靶向治疗药物正逐渐丰富着晚期结直肠癌的治疗选择。贝伐珠单抗是一种人源化、人鼠嵌合抗血管内皮生长因子的单克隆抗体,是第一个被美国FDA批准用于治疗晚期结直肠癌患者的抗血管生成药物,以贝伐珠单抗为基础进行的临床研究也证实了它能改善晚期结直肠癌患者的生存期。全文通过回顾近年来发布的结直肠癌治疗领域有关贝伐珠单抗的临床研究,对其在晚期结直肠癌一线、二线和维持治疗以及在结直肠癌术后辅助治疗领域中的应用做一系统综述。

关键词:结直肠癌;贝伐珠单抗;治疗

中图分类号:R735.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1004-0242(2016)07-0534-08

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2016.07.A008

Application of Bevacizumab in Treatment of Colorectal Cancer

WEN Lei,ZHANG Hong-mei,XU Li

(Xijing Hospital,the Fourth Military Medical University,Xi'an 710032,China)

Abstract: With the further understanding of tumor biology, targeted therapy agents, such as bevacizumab and cetuximab have been developed for treatment of metastatic colorectal cancer. Bevacizumab is a humanized, human-mouse chimeric IgG1 monoclonal antibody against VEGF-A. It is the first anti-angiogenic agent approved by US FDA for the treatment of metastatic colorectal cancer in combination with chemotherapy. Dozens of randomized clinical trials have confirmed its effect in prolonging the overall survival of patients with metastatic colorectal cancer. This article reviews the recent progress on application of bevacizumab in first-line treatment, second-line treatment, maintenance treatment and adjuvant treatment for patients with advanced colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer; bevacizumab; treatment

结直肠癌是严重威胁人类健康的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率均位于所有恶性肿瘤的第三位^[1]。肿瘤TNM分期是结直肠癌最重要的预后因素,据国内一项单中心大样本数据统计,1985~2005年间,1368例不同分期的结直肠癌患者的5年生存率分别为90.1%(Ⅰ期),72.6%(Ⅱ期),53.8%(Ⅲ期)和10.4%(Ⅳ期)^[2]。以手术为主,联合化疗以及(或者)放疗的综合治疗是结直肠癌经典的治疗模式。近年来,随着对肿瘤分子机制方面研究的深入,各种针对特定肿瘤分子标志及信号通路的靶向药物层出不

穷,部分已经进入临床应用,代表性的药物有西妥昔单抗、贝伐珠单抗、帕尼单抗等等。

大量新生血管的形成是肿瘤的标志性特征之一^[3]。肿瘤组织的新生血管不仅能为癌细胞提供养分,排出废物,更是肿瘤发生远处转移的重要途径。血管内皮生长因子(VEGF)通过与相应受体结合特异性作用于血管内皮细胞,是促进血管形成的最重要的生长因子。研究表明,VEGF在肿瘤组织中呈现高表达,与肿瘤的生长、侵袭及转移密切相关,而通过下调VEGF的表达,可以达到抑制肿瘤生长的目的^[4]。

贝伐珠单抗(Bevacizumab)是一种重组人源化、人鼠嵌合抗血管内皮生长因子的单克隆抗体,它通过特异性的与VEGF结合,阻碍血管内皮细胞生成

收稿日期:2015-12-01;修回日期:2016-01-31

基金项目:国家自然科学基金《STIM1相关信号通路调控结直肠癌转移机制研究》(81472300)

通讯作者:徐立,E-mail:lxuhelen@163.com

和新生血管形成,从而延缓肿瘤的生长。目前,贝伐珠单抗已经被批准用于晚期结直肠癌、乳腺癌、非小细胞肺癌及肾癌等多种晚期肿瘤的治疗,通过与常规化疗药物联用,可以明显改善这些患者的预后^[5-7]。在晚期结直肠癌中,贝伐珠单抗的成功应用也是结直肠癌临床治疗领域近 10 多年来的重要进展之一。

1 贝伐珠单抗在晚期结直肠癌治疗中的应用

晚期结直肠癌患者是贝伐珠单抗临床应用的主要适应证,此类患者预后差,既往化疗和放疗是此期患者主要治疗手段。近年来,随着靶向治疗的发展,无论是一线治疗、维持治疗还是疾病进展后的后续治疗,临床试验都证实在化疗基础上联合应用贝伐珠单抗可以提高患者的总生存。

1.1 贝伐珠单抗在晚期结直肠癌一线治疗中的应用

1.1.1 贝伐珠单抗联合化疗与单纯化疗的比较

针对晚期结直肠癌的一线治疗,化疗基础上联用贝伐珠单抗拥有多项充足的临床试验数据。AVF2107g^[8]是贝伐珠单抗第一个Ⅲ期临床研究,未经治疗的晚期结直肠癌患者随机分组,分别接受 I-FL(氟尿嘧啶/亚叶酸钙/伊立替康)方案联合贝伐珠单抗治疗或者单纯 IFL 治疗,主要终点为总生存期(OS)。结果表明化疗联合贝伐珠单抗能够明显降低患者的疾病进展和死亡风险,显著延长患者 OS(20.3 个月 vs 15.6 个月, $P=0.00003$),进一步研究还提示患者的无进展生存期(PFS)和 OS 的获益不受 K-Ras、BRAF、p53 等基因突变影响。正是基于该研究结果,2004 年美国 FDA 批准贝伐珠单抗用于晚期结直肠癌一线治疗,使其成为美国第一个获得批准上市的抗肿瘤血管生成药物。贝伐珠单抗在中国被批准上市的研究结果来自一项名为 ARTIST^[9]的临床研究。结果显示,贝伐珠单抗联合 mIFL 和单纯 mIFL 的 PFS 分别为 8.3 个月和 4.2 个月 ($P<0.001$),OS 分别为 18.7 个月和 13.4 个月 ($P=0.014$),联合治疗组使疾病进展风险降低 56%,死亡风险降低 38%。需要注意的是,根据 2007 年发表的 BICC-C 研究^[10]结果,目前 NCCN 指南中贝伐珠单抗联合 IFL 方案已被贝伐珠单抗联合 FOLFIRI 方案取代。

TREE 研究^[11]是一项比较以奥沙利铂为基础的

3 个化疗方案 mFOLFOX6、bFOL 和 CapeOx 分别联合贝伐珠单抗与单纯化疗的一线治疗晚期结直肠癌的Ⅲ期随机对照临床研究。结果表明,3 个单纯化疗方案的有效率分别为 41%、20%和 27%,联合贝伐珠单抗后有效率分别提高为 52%、39%和 46%;中位总生存时间(mOS)从单纯化疗组的 19.2 个月、17.9 个月、17.2 个月分别明显延长为 26.1 个月、20.4 个月、24.6 个月,患者 OS 在联合贝伐珠单抗组为 23.7 个月,显著长于单纯化疗组的 18.2 个月。此研究为贝伐珠单抗联合以奥沙利铂为基础的化疗方案一线治疗晚期结直肠癌奠定了基础。

除了上述随机对照研究,多项观察性研究也都证实,贝伐珠单抗联合化疗用于晚期结直肠癌一线治疗可使患者生存获益。来自美国多中心的 BRITe 研究^[12]和 ARIES 研究^[13],以及纳入了包括欧洲、加拿大和澳大利亚多个中心的 BEAT 研究^[14]等均提示贝伐珠单抗联合化疗(FOLFOX 或 FOLFIRI 方案)用于一线治疗均给患者带来了生存获益,mPFS 在 9.9~10.8 个月,mOS 达到 22.7~25.5 个月。最近一份来自德国多中心共纳入 1777 例晚期结直肠癌患者的观察研究,经长达 4 年的随访,结果提示 FOLFOX 联合贝伐珠单抗和 FOLFIRI 联合贝伐珠单抗两组的中位 mPFS 分别为 10.6 个月和 10.4 个月,两组的中位 mOS 也分别达到 27.3 个月和 24.8 个月^[15]。国内中山大学^[16]回顾性分析了 175 例晚期结直肠癌患者一线应用含贝伐珠单抗方案的治疗情况,结果显示,全组人群的客观缓解率(ORR)为 38.3%,PFS 和 OS 分别为 10.6 个月和 24.2 个月,与欧美国家的研究结果类似。

需要指出的是,并非所有的临床研究都表明贝伐珠单抗联合化疗优于单纯化疗,全球多中心 N016966 研究^[17]观察了在 XELOX 或 FOLFOX4 方案基础上联用贝伐珠单抗的价值,结果发现,虽然在主要观察终点 PFS 上,联用贝伐珠单抗组的患者得到明显提高(9.4 个月 vs 8.0 个月, $P=0.0023$),但在 OS 和客观缓解率(ORR)上两组无统计学差异。来自澳大利亚、新西兰和英国的多中心 AGITG-MAX 研究^[18]得到了与 N016966 类似的结果,该研究发现在单药卡培他滨的基础上,虽然联用贝伐珠单抗使患者的 PFS 得到明显改善(8.5 个月 vs. 5.7 个月, $P<0.001$),达到主要观察终点,但并不能改善患者的

OS 及 ORR。希腊的单中心研究中,以 FOLFIRI 为化疗方案,联合贝伐珠单抗组和单纯化疗组的 OS 分别 22 个月和 25 个月($P=0.14$)^[19]。意大利 ITACa^[20] 研究中,在 FOLFIRI 或 FOLFOX4 的基础上联用贝伐珠单抗,虽然达到主要观察终点 PFS 的改善,但无论是 OS 还是 RR,联合贝伐珠单抗组的患者均未有获益。

1.1.2 贝伐珠单抗联合不同化疗方案的比较

作为一种患者耐受性较好的单克隆抗体,贝伐珠单抗与双药化疗联合是晚期结直肠癌一线治疗的标准方案之一,三药基础化疗方案上增加贝伐珠单抗能否较双药进一步给患者带来生存获益值得研究。Tribe 研究^[21]是一项意大利的多中心Ⅲ期随机对照临床研究,该试验纳入 508 例未经治疗的晚期结直肠癌患者,随机分配到贝伐珠单抗联合 FOLFIRI 组或 FOLFOXIRI 组,完成 12 个疗程治疗后应用氟尿嘧啶联合贝伐珠单抗维持治疗直至肿瘤进展,主要终点是 PFS。结果贝伐珠单抗联合 FOLFOXIRI 组和 FOLFIRI 组患者的 mPFS 分别为 12.1 个月和 9.7 个月($P=0.003$)。两组 ORR 分别为 65% 和 53%($P=0.006$),但是并未增加治疗后转移灶的 R0 切除率(15% vs 12%, $P=0.327$),OS 有延长的趋势,但无统计学意义(31.0 个月 vs 25.8 个月,HR=0.79, $P=0.054$)。而在副反应方面,FOLFOXIRI 联合贝伐珠单抗组 3 或 4 级不良事件的发生率明显升高。基于以上数据,FOLFOXIRI 联合贝伐珠单抗的组合可以在部分人群中应用,但尚不足以作为 mCRC 的标准一线治疗方案。

亚洲人群,尤其在日本,SOX (S-1 联合奥沙利铂)方案是应用较多的化疗方案。Ⅲ期非盲随机对照试验 SOFT 研究^[22]在日本的 82 个研究中心比较了 SOX 联合贝伐珠单抗和 mFOLFOX6 联合贝伐珠单抗的有效性。中位 PFS 在 mFOLFOX6 联合组和 SOX 联合组分别为 11.5 个月和 11.7 个月,HR 为 1.04,小于研究者事先所定义的非劣效性临界值 1.33,因此没有被 FDA 认可。

1.1.3 贝伐珠单抗与西妥昔单抗的比较

在晚期肠癌的治疗中,除贝伐珠单抗外,西妥昔单抗也是可选的靶向药物。与贝伐珠单抗的抗肿瘤机理不同,西妥昔单抗靶向作用于表皮生长因子受体(EGFR),主要用于 RAS 野生型晚期结直肠癌患

者的治疗^[23]。研究表明,西妥昔单抗与化疗联用能延长 RAS 野生型晚期结直肠癌患者的生存期^[24]。对于 RAS 野生型的患者,贝伐珠单抗外和西妥昔单抗孰优孰劣一直是争论的焦点。

FIRE3 研究^[25]是首项“头对头”比较西妥昔单抗或贝伐珠单抗联合 FOLFIRI 方案一线治疗 KRAS 野生型转移性结直肠癌患者疗效的德国、奥地利多中心Ⅲ期随机对照临床研究。研究主要终点是客观反应率(ORR)。结果发现,全组人群的 ORR 在两组之间无明显差异(62% vs 58%, $P=0.18$),但是对可评估人群这一亚组的 ORR 进行了进一步分析发现,西妥昔单抗组的 ORR 更高(72% vs 63%, $P=0.017$);次要终点上,两组 PFS 无明显差异,而西妥昔单抗组在 OS 上患者获益更多(28.7 个月 vs 25.0 个月, $P=0.017$)。

PEAK 研究^[26]探讨了在 FOLFOX 方案基础上联用贝伐珠单抗或帕尼单抗孰优孰劣的问题。在这项Ⅱ期临床研究中,KRAS 外显子 2 野生型的 mCRC 患者按 1:1 比例随机接受 mFOLFOX6/帕尼单抗或 mFOLFOX6/贝伐珠单抗一线治疗。结果发现,主要终点 PFS 上两组无明显差异($P=0.353$),但帕尼单抗组在次要终点 OS 上明显获益(34.2 个月 vs 24.3 个月, $P=0.009$)。

以总生存为研究终点,CALGB/SWOG80405 研究^[27]比较了贝伐珠单抗联合化疗方案和西妥昔单抗联合化疗方案一线治疗晚期结直肠癌患者的疗效。这项Ⅲ期北美多中心随机对照临床研究纳入 1137 位 KRAS 野生型(密码子 12 和 13)晚期结直肠癌患者,化疗方案为 FOLFIRI (27%) 或 mFOLFOX6 (73%)。中期分析发现,对于全组人群,贝伐珠单抗和西妥昔单抗相比,无论 OS (29.0 个月 vs 29.9 个月, $P=0.34$) 还是 PFS (10.8 个月 vs 10.4 个月, $P=0.55$),两组的疗效都相当。但该研究的亚组生存数据却出人意料,以 FOLFOX 为化疗配伍时,贝伐珠单抗组的 OS 为 26.9 个月,西妥昔单抗组为 30.1 个月($P=0.009$),而以 FOLFIRI 为化疗配伍时,贝伐珠单抗组的 OS 为 33.4 个月,西妥昔单抗组为 28.9 个月($P=0.28$),这与 FIRE3 研究中 FOLFIRI 联合西妥昔单抗 OS 获益更多的结果恰恰相反。

比较可以发现,虽然大部分类似,但 CALGB/SWOG 和 FIRE-3 试验的研究人群特点略有不同,

CALGB/SWOG 研究中更多的患者肿瘤原发灶存留 (28% vs 12%), FIRE-3 研究中人群的中位年龄稍大, 且化疗配伍方案均为 FORFIRI。而且, CALGB/SWOG 中更多的患者接受了二线及以上治疗 (分别为 88% 和 67%)。同样值得注意的是, CALGB/SWOG 研究尚未公布最终的结果, 因此数据尚不完全成熟。

就目前这三项研究, 仍很难得出抗-VEGF 治疗和抗-EGFR 孰优孰劣的结论。各研究之间结果的差异也提示我们治疗需要更多考虑临床和生物学因素的影响。每一个患者的治疗需要从疗效、耐受性、费用等多方面综合考虑。在 ORR 方面, FIRE-3 中显示 KRAS 外显子 2 野生型患者更能从西妥昔单抗治疗中获益, 提示对于那些治疗目标是尽可能缩小肿瘤, 以达到转化治疗目的患者, 西妥昔单抗可能带来更高的切除率。以 FOLFOX 为配伍化疗方案时, 西妥昔单抗是更好的选择; 而以 FOLFIRI 为配伍化疗方案时 (此方案在德国应用更多), 这两种单克隆抗体孰优孰劣尚需进一步研究证实。而贝伐珠单抗的优势是不受 RAS 基因状态的限制。

值得注意的是, 虽然抗 EGFR 和抗 VEGF 药物的抗肿瘤作用机制不同, 研究表明将贝伐珠单抗和抗 EGFR 药物联用并不能进一步改善晚期结直肠癌患者的预后, 无论是在一线贝伐珠单抗基础上联用西妥昔单抗或是帕尼单抗^[28-30], 均不能给 mCRC 患者带来生存获益。

1.2 贝伐珠单抗在晚期结直肠癌维持治疗中的应用

转移性结直肠癌一线治疗后如果疾病缩小或无明显变化, 可以考虑进行维持治疗。不论是以优效性为目的的 CARI03 研究, 还是以非劣效性为目的的 AIO 0207 研究, 都证实了贝伐珠单抗在晚期结直肠癌维持治疗中的作用。

Ⅲ期随机对照临床试验 CARI03 研究^[31]探讨了晚期结直肠癌一线治疗后贝伐珠单抗联合卡培他滨方案在维持治疗上的价值。患者在接受 6 个周期的 XELOX 联合贝伐珠单抗治疗后, 随机分为贝伐珠单抗联合卡培他滨维持治疗组和观察组。当出现第一次进展 (PFS1) 后, 两组的患者都要接受贝伐珠单抗联合 XELOX 治疗直到第二次进展 (PFS2)。中位随访 48 个月后结果显示, 维持治疗组显示出了明显的生存优势 (PFS1: 8.5 个月 vs 4.1 个月, $P<0.0001$; PFS2: 11.7 个月 vs 8.5 个月, $P<0.0001$)。而在总体生

存率方面, 亚组分析显示在某些特定的患者亚群中, 维持治疗有明显的生存期获益 (例如, 诱导治疗后最佳疗效为完全或部分缓解的患者, 以及转移灶和原发切除灶同步复发的患者)。

非劣效性试验 Ⅲ期 MACRO 研究^[32]比较了一线应用 XELOX 联合贝伐珠单抗后, 在维持治疗中, 贝伐珠单抗单药是否能取得与贝伐珠单抗联合化疗方案类似的效果。结果显示, 对于 XELOX 联合贝伐珠单抗治疗 6 周期后无进展患者, 贝伐珠单抗单药维持治疗与继续贝伐珠单抗联合 XELOX 治疗的 PFS (9.7 个月 vs 10.4 个月, $P=0.38$) 和 OS (20.0 个月 vs 23.2 个月, $P=0.65$) 相当。表明 mCRC 一线治疗中 XELOX 联合贝伐珠单抗诱导治疗后继以贝伐珠单抗单药维持治疗, 在疗效上不劣于 XELOX 联合贝伐珠单抗的维持治疗, 且毒性作用减轻, 为一种可行的方法。

来自德国的 AIO 0207 研究^[33]旨在探索 mCRC 一线有效诱导治疗 [6 个月的氟尿嘧啶 (FP)/奥沙利铂/贝伐珠单抗 (Bev)] 后不同维持治疗策略的优劣—Bev/FP 对比 Bev 单药维持或不治疗。研究为非劣效设计, 主要终点为 TFS (至治疗策略失败时间)。结果表明, Bev 对比 Bev/FP, TFS 的 HR 为 1.03 (95%CI: 0.81~1.31), 非劣效终点达到; 不治疗对比 Bev/FP, TFS 的 HR 为 1.27 (95%CI: 1.0~1.62), 非劣效终点未能达到。基于 AIO 0207, 研究者认为与 Bev/FP 标准维持治疗模式相比, 贝伐珠单抗单药为非劣效, 也可以做为一种维持模式, 但不治疗不能得出非劣效的结论。与此相似, 多中心 Ⅲ期 SAKK41/06 研究^[34]也未能提示不持续治疗相对贝伐珠单抗单药维持治疗的非劣效性。

多中心 Ⅲ期随机对照 OPTIMOX3^[35]研究探讨了一线含贝伐珠单抗治疗后的维持治疗策略中, 在贝伐珠单抗的基础上联用 EGFR 小分子酪氨酸激酶抑制剂厄洛替尼的价值。结果发现, 贝伐珠单抗联合厄洛替尼组较单药贝伐珠单抗组在 PFS 上有延长的趋势 (5.4 个月 vs 4.9 个月, $P=0.059$), OS 上则有明确的生存获益 (24.9 个月 vs 22.1 个月, $P=0.035$)。该研究说明在一线含贝伐珠单抗的联合方案治疗后, 贝伐珠单抗联合厄洛替尼的组合也是一种可供选择的维持治疗方案。而这种单克隆抗体与小分子酪氨酸激酶抑制剂联合的有效方案, 也提示我们在一线

治疗中这种组合是否能像维持治疗那样,带来与既往联用西妥昔单抗或帕尼单抗不一样的结果,这还需要临床研究进一步的证实。

1.3 贝伐珠单抗在晚期结直肠癌二线及跨线治疗中的应用

转移性结直肠癌一线治疗后如果疾病进展,则需要更换治疗方案进入后续治疗。一线单纯化疗进展后,二线方案中联用贝伐珠单抗能改善患者生存。同样,一线化疗联用贝伐珠单抗进展后,跨线继续使用贝伐珠单抗也能延长生存期,最早是在贝伐珠单抗的临床登记研究 BRiTE 和 NO16966 的亚组分析中观察到跨线治疗获益的现象。

二线治疗上,E3200^[36]研究是第一个将贝伐珠单抗联合 FOLFOX4 方案用于伊立替康耐药的 mCRC 二线治疗的美国多中心临床研究,患者随机接受贝伐单抗联合 FOLFOX4 方案、FOLFOX4、贝伐珠单抗单药治疗,结果显示联合方案较 FOLFOX 方案有明显生存优势,PFS 分别为 7.3 个月和 4.7 个月 ($P<0.001$),OS 分别为 12.9 个月和 10.8 个月 ($P=0.0011$)。上述研究结果提示,贝伐珠单抗联合以奥沙利铂为基础的化疗方案作为二线方案治疗复发的晚期结直肠癌,可提高化疗的有效率,显著延长患者的生存时间。

跨线治疗中,ML18147^[37]是一项欧洲多中心 III 期前瞻性随机对照临床研究,旨在评估标准一线贝伐珠单抗为基础治疗晚期结直肠癌进展后,继续使用贝伐珠单抗联合标准二线化疗的情况。409 例患者被分配到贝伐单抗联合化疗组和 411 例患者分配到单纯化疗组。随访发现,联合组的 mOS 为 11.2 个月,长于单药化疗组的 9.8 个月($P=0.0062$)。

意大利西北肿瘤学协作组(GONO)开展的 BE-BYP 研究^[38]纳入了含贝伐珠单抗一线治疗进展的转移性结直肠癌患者,随机给予贝伐珠单抗联合或不联合化疗继续治疗。结果显示,联合组 mPFS 显著改善(6.8 个月 vs 5.0 个月, $P=0.01$),因为 ML18147 试验的阳性结果 BEBYP 试验在 2012 年 5 月提前终止。

从以上研究中不难看到晚期结直肠癌患者在一线联用贝伐珠单抗进展后,更换化疗方案,并继续与贝伐珠单抗联用,或二线使用贝伐珠单抗,都能够给患者带来生存获益。

1.4 贝伐珠单抗的安全性

由于 VEGF 在正常的血管功能和生理性血管生成中具有重要作用,因此贝伐珠单抗对其的阻断会影响正常血管内皮的生成和增殖,带来一系列相关的不良反应。与贝伐珠单抗有关的严重副作用有胃肠道穿孔、切口愈合异常(包括切口裂开、皮下血肿、出血及切口感染)、出血、高血压危象、肾病综合征以及充血性心力衰竭等。临床中贝伐珠单抗应用的禁忌证包括对药物过敏、妊娠期或哺乳期妇女、既往发生过胃肠道穿孔、严重出血、不能控制的高血压、动脉血栓栓塞、肾病综合征等。近期手术患者应该在切口完全恢复或者手术 1 个月后才开始应用贝伐珠单抗。2011 年来自美国医学会杂志(JAMA)发表的一篇 meta 分析^[39]综合了贝伐珠单抗相关的致死性不良事件。该研究纳入了 16 个随机对照试验中的 10 217 例患者,结果显示贝伐珠单抗联合化疗和单纯化疗的致死性不良事件的发生率分别为 2.9%和 2.2%($P=0.04$),这种差异与肿瘤类型以及贝伐珠单抗的用量无关,而与化疗药物的种类相关,当与紫杉类或铂类联用时会增加致死性不良事件的发生率,而与其它化疗药物联用时这种效应不明显。其中与贝伐珠单抗相关的最常见的严重不良事件为出血以及胃肠道穿孔。Nalluri 等^[40]统计发现贝伐珠单抗治疗会增加静脉血栓栓塞事件的发生,其全组及严重静脉血栓的发生率分别达到 11.9%和 6.3%,并且这种不良事件的发生与贝伐珠单抗的剂量相关,在高剂量组(5mg/kg)的发生率更高。大样本数据显示高血压及蛋白尿在贝伐珠单抗相关治疗的发生率同样明显升高^[41]。因此,在临床中,除了严格把握贝伐珠单抗应用的适应证和禁忌证,治疗前全面评估器官功能,治疗中密切监测各项指标,出现并发症后及时有效处理,对提高贝伐珠单抗应用的安全性有重要作用。

1.5 贝伐珠单抗在晚期结直肠癌老年人群中的应用

随着人类平均寿命的延长,老年结直肠癌包括高龄结直肠癌患者的数量逐渐增多,贝伐珠单抗对于此类人群是否同样有效值得探索。同时,老年患者由于基础疾病多,尤其常合并各类心血管疾病及慢性胃肠道疾病,心脏的储备功能下降,而这也是贝伐珠单抗容易出现的并发症,因此,对于此类人群的应用要严格掌握适应证。AVEX 研究^[42]是针对老年 mCRC

患者的随机对照Ⅲ期临床研究,共纳入年龄大于70岁的老年患者280例,随机分配到贝伐珠单抗联合卡培他滨组或卡培他滨单药组,两组患者中分别有82%及69%的患者既往曾有高血压、心肌梗死、血栓性疾病、慢性胃肠炎、中风等病史。结果发现,贝伐珠单抗联合卡培他滨组方案有效且耐受性良好,可显著延长老年mCRC患者的PFS(9.1个月 vs 5.1个月, $P<0.001$),总体生存率方面也有4个月左右的延长,但结果未达到统计学意义(20.7个月 vs 16.8个月, $P=0.18$)。安全性方面,两组总体不良反应发生率差异不明显(84% vs 81%),但在3级及以上不良反应发生率上,贝伐珠单抗联合治疗组的发生率要高于卡培他滨组(40% vs 22%)。两组3级及以上出血、高血压及蛋白尿的发生率差异不明显,而静脉血栓事件在贝伐珠单抗组更常见。

2 贝伐珠单抗在结肠癌辅助治疗中的价值

在结直肠癌的术后辅助治疗中,氟尿嘧啶类联合铂类的方案可以提高患者的生存率,改善预后,是目前临床应用的标准术后化疗方案。贝伐珠单抗在晚期结直肠癌中较好的临床疗效是否也能适用于结直肠癌的辅助治疗值得探索,但令人失望的是,到目前为止,两项大的临床试验均未能证实术后辅助治疗方案中增加贝伐珠单抗能给患者带来生存获益。

Ⅲ期随机对照临床研究C-08^[43]的目的是调查Ⅱ~Ⅲ期结肠癌患者增加贝伐珠单抗到mFOLFOX6的辅助治疗方案中的有效性。患者均接受mFOLFOX6方案,每2周1次共6个月或mFOLFOX6共6个月联合贝伐珠单抗每2周1次共12个月,中位随访时间为5年,结果显示,贝伐珠单抗加入到mFOLFOX6方案中,并没有导致整体DFS的显著增加($P=0.35$)。次要终点OS上,无论是全组患者($P=0.56$)还是其中Ⅲ期亚组患者($P=0.99$),均未能带来生存获益。

AVANT^[44]研究纳入分期为Ⅲ期或高危Ⅱ期的结肠癌术后患者,随机分配至FOLFOX4方案组、贝伐珠单抗联合FOLFOX4方案组、贝伐珠单抗联合XELOX方案组。中位随访48个月后,无论是FOLFOX4或是XELOX方案联合贝伐珠单抗组后,与单

纯FOLFOX4化疗相比,在无病生存期上无统计学差异。在至少60个月的中位随访期之后,贝伐珠单抗联合FOLFOX4对FOLFOX4的总体生存期风险比为1.27($P=0.02$),贝伐珠单抗联合XELOX对FOLFOX4为1.15($P=0.21$)。三组的5年生存率分别为85%,81%和82%。由此看出,在手术切除的Ⅲ期结肠癌患者中,贝伐珠单抗辅助治疗并不能延长患者的无病生存期,相反,在总体生存率上,贝伐珠单抗联合奥沙利铂为基础的方案有潜在有害风险。因此并不建议在经过根治性手术切除的Ⅲ期结肠癌患者中应用贝伐珠单抗辅助治疗。

贝伐珠单抗在结肠癌辅助治疗中失败的原因可能是多方面的。首先是术后应用的持续时间,C-08研究中探索性分析发现,术后1.25年的时候联合贝伐珠单抗组患者较单纯化疗在DFS上有一个明显的获益,这种获益在最终5年随访期消失,而贝伐珠单抗的应用时间也恰好是至术后1年,提示我们延长术后贝伐珠单抗应用时间是否能带来最终获益值得探索。但在AVANT研究中并没有发现这种术后短期获益的现象。其次,作为一种VEGF单克隆抗体,贝伐珠单抗单纯抑制VEGF后,可能引起其它与血管生成相关分子的异常激活,或者一旦停止贝伐珠单抗后出现VEGF的强势“反弹”,进而使这种对抗VEGF的机制失活^[45]。这种对抗抗血管生长药物的“反弹”现象在动物实验及恶性胶质瘤中均可以观察到^[46]。再次,贝伐珠单抗在辅助治疗中的无效也可能与癌细胞处于休眠状态相关。有观点认为血管生成受抑制是细胞休眠状态的一种表现,而贝伐珠单抗恰好可以促进这种效应的发生^[47]。

3 小结

晚期结直肠癌是贝伐珠单抗的主要应用领域。对于大部分患者,赢得时间并维持生活质量更为重要,这点正是贝伐珠单抗的优势所在。与单纯化疗相比,一线方案联用贝伐珠单抗能明显改善晚期结直肠癌患者的总生存。而在维持治疗、二线治疗及跨线治疗中,贝伐珠单抗均能给患者带来生存获益。当前的研究结果尚未能证实贝伐珠单抗在结直肠癌术后辅助治疗中能改善患者的预后。未来的研究还需要进一步阐明不同靶向治疗药物的最佳治疗模式,以

及能精确预测贝伐珠单抗治疗效果的分子标记,使结肠癌的治疗更精准。

参考文献:

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] Yi CH, Ge WT, Huang YQ, et al. TNM classification and prognostic factors of 1368 patients with colorectal cancer [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2012, 39(9): 597-601. [易呈浩, 葛维挺, 黄彦钦, 等. 1368例结直肠癌TNM分期及预后分析 [J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(9): 597-601.]
- [3] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.
- [4] Pavlidis ET, Pavlidis TE. Role of bevacizumab in colorectal cancer growth and its adverse effects: a review [J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(31): 5051-5060.
- [5] von Minckwitz G, Puglisi F, Cortes J, et al. Bevacizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone as second-line treatment for patients with HER2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer after first-line treatment with bevacizumab plus chemotherapy (TANIA): an open-label, randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(11): 1269-1278.
- [6] Seto T, Kato T, Nishio M, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(11): 1236-1244.
- [7] Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(9): 943-953.
- [8] 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.
- [9] Guan ZZ, Xu JM, Luo RC, et al. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III ARTIST trial[J]. Chin J Cancer, 2011, 30(10): 682-689.
- [10] Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(30): 4779-4786.
- [11] Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(21): 3523-3529.
- [12] Kozloff M, Yood MU, Berlin J, et al. Clinical outcomes associated with bevacizumab-containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study[J]. Oncologist, 2009, 14(9): 862-870.
- [13] Bendell JC, Bekaii-Saab TS, Cohn AL, et al. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic colorectal cancer initially treated with FOLFOX-bevacizumab or FOLFIRI-bevacizumab: results from ARIES, a bevacizumab observational cohort study [J]. Oncologist, 2012, 17(12): 1486-1495.
- [14] 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.
- [15] Stein A, Petersen V, Schulze M, et al. Bevacizumab plus chemotherapy as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer: results from a large German community-based observational cohort study [J]. Acta Oncol, 2015, 54(2): 171-178.
- [16] Bai L, Zhang DS, Wu WJ, et al. Clinical outcomes of Chinese patients with metastatic colorectal cancer receiving first-line bevacizumab-containing treatment [J]. Med Oncol, 2015, 2(2): 469-476.
- [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, 6(12): 2013-2019.
- [18] Tebbutt NC, Wilson K, Gebbski VJ, et al. 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.
- [19] Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study[J]. Oncology, 2010, 78(5-6): 376-381.
- [20] Passardi A, Nanni O, Tassinari D. Effectiveness of bevacizumab added to standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer: final results for first-line treatment from the ITACa randomized clinical trial [J]. Ann Oncol, 2015, 26(6): 1201-1207.
- [21] Loupakakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2014, 371(17): 1609-1618.
- [22] Yamada Y, Takahari D, Matsumoto H, et al. Leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab versus S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2013, 14(13): 1278-1286.
- [23] De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(8): 753-762.

- [24] Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(20):2040–2048.
- [25] Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(10):1065–1075.
- [26] Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(21):2240–2247.
- [27] A Venook, D nieozwiecki, Lenz HJ, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC)[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 32:5s.
- [28] Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(6):563–572.
- [29] Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T. A randomized phase III B trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(5):672–680.
- [30] Saltz L, Badarinarath S, Dakhil S, et al. Phase III trial of cetuximab, bevacizumab, and 5-fluorouracil/leucovorin vs. FOLFOX-bevacizumab in colorectal cancer [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2012, 11(2):101–111.
- [31] Simkens LH, van Tinteren H, May A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group [J]. *Lancet*, 2015, 385(9980):1843–1852.
- [32] Díaz-Rubio E, Gómez-España A, Massutí B, et al. First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer; the phase III MACRO TTD study [J]. *Oncologist*, 2012, 17(1):15–25.
- [33] Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmüller CA, et al. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(13):1355–1369.
- [34] Koeberle D, Betticher DC, von Moos R, et al. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06)[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(4):709–714.
- [35] Tournigand C, Chibaudel B, Samson B. Bevacizumab with or without erlotinib as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer (GERCOR DREAM; OPTIMO3): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(15):1493–1505.
- [36] Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(12):1539–1544.
- [37] Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(1):29–37.
- [38] Masi G, Salvatore L, Boni L, et al. Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(4):724–730.
- [39] Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2011, 305(5):487–494.
- [40] Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, et al. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2008, 300(19):2277–2285.
- [41] Zhu X, Wu S, Dahut WL, et al. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(2):186–193.
- [42] Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(11):1077–1085.
- [43] Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Bevacizumab in stage II–III colon cancer: 5-year update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-08 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(3):359–364.
- [44] de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ, et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(12):1225–1233.
- [45] Ebos JM, Lee CR, Kerbel RS. Tumor and host-mediated pathways of resistance and disease progression in response to antiangiogenic therapy [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(16):5020–5025.
- [46] Kerbel RS. Tumor angiogenesis[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(19):2039–2049.
- [47] Almog N. Molecular mechanisms underlying tumor dormancy[J]. *Cancer Lett*, 2010, 294(2):139–146.