

## 贝伐单抗联合卡培他滨治疗晚期转移性直肠癌及对血清表皮生长因子受体及人表皮生长因子受体表达的影响

曹冉华, 石秀换\*, 王 薇, 王少军

内蒙古医科大学附属医院 肿瘤内科, 内蒙古 呼和浩特 010050

**摘要:** **目的** 探讨贝伐单抗注射液联合卡培他滨片对晚期转移性直肠癌患者血清表皮生长因子受体(EGFR)及人表皮生长因子受体(HER)表达的影响。**方法** 回顾性分析2014年10月—2017年10月到内蒙古医科大学附属医院诊治的晚期转移性直肠癌的患者84例,随机数字表法分为两组。对照组(42例)患者口服卡培他滨片,2 000 mg/m<sup>2</sup>,分2次服用,连续给药2周。观察组(42例)患者在对照组治疗的基础上第1天静脉滴注贝伐单抗注射液7.5 mg/kg。3周为1个周期,疗程为8个周期。比较两组患者的疗效、无进展生存率、血清表皮生长因子受体(EGFR)及人表皮生长因子受体(HER)水平和生活质量评分。**结果** 治疗后,观察组患者化疗有效率和控制率分别为28.57%和59.52%,明显高于对照组患者的11.90%和38.10%,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,观察组患者6个月、1年和2年无进展生存率分别为92.85%、80.95%和59.52%,明显高于对照组患者的80.95%、57.14%和38.10%,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组EGFR及HER水平均明显降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );且观察组降低幅度明显大于对照组患者,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,两组物质生活、躯体功能、社会功能和心理功能评分均较治疗前有所降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );但观察组患者各项评分降低幅度明显小于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗期间两组患者骨髓抑制、胃肠道反应、高血压、蛋白尿及鼻出血等不良反应发生率未表现出明显差异。**结论** 贝伐单抗注射液联合卡培他滨片能够有效延缓晚期转移性直肠癌患者病情进展,提高患者生活质量,且不增加不良反应发生率,建议临床推广应用。

**关键词:** 贝伐单抗;卡培他滨;晚期转移性直肠癌;表皮生长因子受体;人表皮生长因子受体

**中图分类号:** R969 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2019)10-2016-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.10.018

## Efficacy of bevacizumab combined with capecitabine on expression of serum EGFR and HER in treatment of metastatic rectal cancer in advanced stage

CAO Ranhua, SHI Xiuhuan, WANG Wei, WANG Shaojun

Department of Oncology, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China

**Abstract: Objective** To explore the efficacy of Bevacizumab Injection combined with Capecitabine Tablets on expression of EGFR and HER in treatment of metastatic rectal cancer in advanced stage. **Methods** Patients (84 cases) diagnosed with metastatic rectal cancer in advanced stage in The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University from October 2014 to October 2017 were randomly divided into two groups. Patients (42 cases) in the control group were *po* administered with Capecitabine Tablets, 2 000 mg/m<sup>2</sup> for twice, and patients were treated for 2 weeks. Patients (42 cases) in the observation group were *iv* administered with Bevacizumab Injection 7.5 mg/kg at first day on the basis of control group. 3 weeks as one cycle, and the course of treatment was 8 cycles. Efficacy, progression-free survival rates, serum EGFR and HER levels, and quality of life score in two groups was compared. **Results** After treatment, the effective rate and control rate of chemotherapy in the observation group were 28.57% and 59.52%, respectively, which were significantly higher than 11.90% and 38.10% in the control group, and the difference between the two groups was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, the progression-free survival rates at 6 months, 1 year and 2 years in the observation group were 92.85%, 80.95% and 59.52%, respectively, which were significantly higher than 80.95%, 57.14% and 38.10% of the control group, and the difference between the two groups was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment,

收稿日期: 2019-03-04

第一作者: 曹冉华(1980—),女,汉族,副主任医师,博士研究生,主要从事实体瘤化疗、靶向治疗方向的研究。Tel:15034792565

\*通信作者: 石秀换(1981—),女,汉族,副主任医师,硕士研究生,主要从事实体瘤化疗、靶向治疗方向的研究。

EGFR and HER levels in two groups were significantly reduced, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the decrease of the observation group was significantly greater than that of the control group, and the difference between the two groups was statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, the scores of physical life, physical function, social function and psychological function in two groups were reduced, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the sores in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the difference between the two groups was statistically significant ( $P < 0.05$ ). During the treatment, the adverse reaction incidences of bone marrow suppression, gastrointestinal reaction, hypertension, proteinuria, and nosebleed in two groups showed no significant difference. **Conclusion** Bevacizumab Injection combined with Capecitabine Tablets in treatment of metastatic rectal cancer in advanced stage can efficiently delay the disease progression, improve patients' quality of life, and do not increase the incidence of adverse reactions, which has clinical popularization and application.

**Key words:** bevacizumab; capecitabine; metastatic rectal cancer in advanced stage; EGFR; HER

直肠癌是消化系统常见恶性肿瘤,近年来发病率逐年上升,研究指出<sup>[1]</sup>,20%~25%的直肠癌患者确诊时已进入晚期并发生不同程度的转移,失去手术根治切除机会。化疗是治疗晚期转移性直肠癌的主要手段,其中以卡培他滨化疗为首选,能一定程度上控制患者病情进展。但有报道显示<sup>[2]</sup>,肿瘤细胞耐药性现象日益突出,化疗效果受限。随着分子靶向药物研究的不断深入,为晚期转移性直肠癌的治疗提供了新的思路,作为一种人源单克隆抗体,贝伐单抗与卡培他滨联用能够有效延缓晚期转移性直肠癌患者病情进展,改善患者远期生存质量<sup>[3]</sup>。为更好的指导临床工作,本研究探讨了贝伐单抗联合卡培他滨对晚期转移性直肠癌患者血清表皮生长因子受体(EGFR)及人表皮生长因子受体(HER)表达的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析2014年10月—2017年10月到内蒙古医科大学附属医院诊治的晚期转移性直肠癌的患者共84例。所有患者确诊依据病理检查结果,影像学检查证实存在转移性可测量病灶,TNM分期<sup>[4]</sup>为IV期,无法行根治手术切除,预期生存时间 $>3$ 个月,排除合并严重感染、活动性出血及严重器质性功能障碍的患者。根据随机数字表法将患者分为两组,观察组42例,其中男25例,女17例;年龄24~74岁,平均 $(47.5 \pm 5.3)$ 岁;组织标本行K-Ras基因检测,23例为突变型,19例为野生型;病理分类:腺癌31例,黏液腺癌7例,其他4例。对照组42例患者,其中男26例,女16例;年龄22~73岁,平均 $(46.9 \pm 6.7)$ 岁;病理分类:腺癌33例,黏液腺癌6例,其他3例。两组患者性别、年龄及病理分类等因素的分析,不具有统计学意义。本研究通过伦理委员会批准,所有患者签订知情同意书。

### 1.2 方法<sup>[5]</sup>

对照组患者口服卡培他滨片(上海罗氏制药有限公司,国药准字H20073024,规格0.5g/片), $2000 \text{ mg/m}^2$ ,分2次服用,连续给药2周。观察组患者在对照组治疗的基础上第1天静脉滴注贝伐单抗注射液(Roche Pharma (Switzerland) Ltd,批准文号S20120069) $7.5 \text{ mg/kg}$ 。3周为1个周期,疗程为8个周期。

### 1.3 化疗评价标准<sup>[6]</sup>

完全缓解:病灶完全消失且维持超过4周;部分缓解:病灶最大径 $\times$ 最大垂直径减少超过50%,且维持超过4周;稳定:病灶最大径 $\times$ 最大垂直径减少不足25%或增加不足25%,且无新发病灶;进展:病灶最大径 $\times$ 最大垂直径增加超过25%或有新发病灶。

有效率=(完全缓解+部分缓解)/本组例数

控制率=(完全缓解+部分缓解+稳定)/本组例数

### 1.4 观察指标

记录两组患者6个月、1年和2年无进展生存率;检测治疗前后血清表皮生长因子受体(EGFR)及人表皮生长因子受体(HER)水平;采用《生活质量综合评定问卷》<sup>[7]</sup>评价两组患者物质生活、躯体功能、社会功能和心理功能;观察两组骨髓抑制、胃肠道反应、高血压、蛋白尿等不良反应发生情况。

### 1.5 统计学方法

运用SPSS 19.0对数据进行处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 $t$ 检验,计数资料以%表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,检验指标设为0.05。

## 2 结果

### 2.1 两组患者化疗效果比较

治疗后,观察组患者化疗有效率为28.57%,明显高于对照组患者的11.90%,观察组患者化疗控制率为59.52%,明显高于对照组患者的38.10%,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

表1 两组患者化疗效果比较

Table 1 Comparison on chemotherapeutic effects between two groups

组别	n/例	完全缓解/例	部分缓解/例	稳定/例	进展/例	有效率/%	控制率/%
对照	42	1	4	11	26	11.90	38.10
观察	42	3	9	13	17	28.57*	59.52*

与对照组比较: \* $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs control group

## 2.2 两组患者无进展生存率比较

治疗后,观察组患者6个月、1年和2年无进展生存率分别为92.85%、80.95%和59.52%,明显高于对照组患者的80.95%、57.14%和38.10%,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),结果见表2和图1。观察组23例K-Ras基因突变型患者中位无进展生存期为6.74个月,19例K-Ras基因野生型患者中位无进展生存期为8.72个月,差异不具有统计学意义。

表2 两组患者无进展生存率比较

Table 2 Comparison on progression-free survival rates between two groups

组别	n/例	无进展生存率/%		
		6个月	1年	2年
对照	42	80.95	57.14	38.10
观察	42	92.85*	80.95*	59.52*

与对照组比较: \* $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs control group

## 2.3 两组患者血清EGFR及HER水平比较

治疗前,两组患者血清EGFR及HER水平未表现出明显差异。治疗后,两组EGFR及HER水平均明显降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );且观察组降低幅度明显大于对照组患者,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),结果见表3。

## 2.4 两组生活质量评分比较

治疗前,两组患者物质生活、躯体功能、社会功能和心理功能等生活质量评分未表现出明显差异。

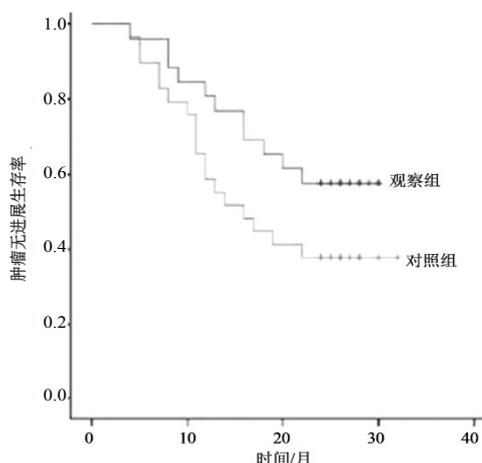


图1 两组患者肿瘤无进展生存率曲线

Fig. 1 Progressive-free survival curves of two groups

治疗后,两组物质生活、躯体功能、社会功能和心理功能评分均较治疗前有所降低,同组治疗前后比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );但观察组患者各项评分降低幅度明显小于对照组,两组比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),结果见表4。

## 2.5 两组不良反应发生率比较

治疗期间,两组患者骨髓抑制、胃肠道反应、高血压、蛋白尿及鼻出血等不良反应发生率未表现出明显差异,差异不具有统计学意义,结果见表5。

## 3 讨论

直肠癌是临床常见恶性肿瘤,发病率约占恶性肿瘤总数的5%~10%,直肠癌的发病与遗传、环境和饮食习惯等多种因素有关,其中低膳食纤维和高脂饮食是直肠癌发生的重要危险因素<sup>[8]</sup>。直肠癌患者确诊时多已属于晚期转移性,且早期发现并行手

表3 两组血清EGFR及HER水平比较( $\bar{x} \pm s$ )Table 3 Comparison on serum EGFR and HER levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	EGFR/(mg·L <sup>-1</sup> )		HER/(mg·L <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	42	18.24±2.80	6.08±1.51*	16.13±2.47	8.26±1.82*
观察	42	18.09±2.82	4.69±1.48*#	16.37±2.26	4.88±1.43*#

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs same group before treatment; # $P < 0.05$  vs control group after treatment

表4 两组生活质量评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on quality of life score between two groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	物质生活评分		躯体功能评分		社会功能评分		心理功能评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	42	68.08±4.22	51.37±3.13*	67.78±4.02	51.48±3.17*	68.06±3.83	53.15±3.19*	69.19±3.92	54.51±3.22*
观察	42	68.28±4.13	66.69±3.40 <sup>#</sup>	67.74±3.97	65.53±3.25 <sup>#</sup>	68.20±3.87	66.24±3.41 <sup>#</sup>	69.17±3.87	67.78±3.35 <sup>#</sup>

与同组治疗前比较: \*P<0.05; 与对照组治疗后比较: #P<0.05

\*P<0.05 vs same group before treatment; #P<0.05 vs control group after treatment

表5 两组患者不良反应发生率比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	骨髓抑制		胃肠道反应		高血压		蛋白尿		鼻出血	
		n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
对照	42	11	26.19	10	23.81	3	7.14	3	7.14	0	0
观察	42	10	23.81	8	19.05	5	11.90	4	9.52	1	2.38

术切除的患者仍约半数会发生远处转移<sup>[9]</sup>,晚期转移性直肠癌已失去手术根治切除机会,治疗以化疗为主,临床常用化疗药物为卡培他滨,但单独用药化疗效果不甚理想。

血管内皮生长因子是一种促血管生成因子,在肿瘤新生血管生成和血管内皮细胞增殖中起重要作用,进而促进恶性肿瘤侵袭和转移。研究指出<sup>[10]</sup>,50%~60%直肠癌患者血管内皮生长因子高表达,且已被证实与直肠癌血行转移、侵袭和复发密切相关,肿瘤细胞通过自分泌和旁分泌途径释放血管内皮生长因子,严重影响患者化疗效果和预后。贝伐单抗是一种重组人鼠嵌合单克隆抗体,能与血管内皮生长因子结合,发挥拮抗作用,阻断血管内皮生长因子与内皮细胞相关受体结合,抑制其生物活性,进而减少新生血管的生成,抑制肿瘤侵袭和转移<sup>[11]</sup>。通过优化肿瘤组织微血管结构,贝伐单抗还可降低血管通透性和组织间隙压,提高肿瘤组织周围化疗药物浓度,增强化疗效果<sup>[12]</sup>。此外,贝伐单抗代谢主要通过内皮细胞蛋白水解,并不会增加肝肾代谢负担<sup>[13]</sup>。

本临床研究显示,观察组患者化疗有效率和控制率明显高于对照组患者,证实贝伐单抗联合卡培他滨能够有效提高晚期转移性直肠癌患者近期疗效;观察组患者6个月、1年和2年无进展生存率明显高于对照组患者,证实贝伐单抗能够有效延缓患者疾病进展。此外,观察组患者K-Ras基因突变型患者中位无进展生存期虽稍低于K-Ras基因野生型患者,但差异并不具有统计学意义,且已有多项研究证明K-Ras基因状态不能作为贝伐单抗的疗效预

测指标。EGFR和HER主要表达于细胞膜,激活后细胞侵袭能力增强,死亡率降低,DNA修复受抑制,同时,EGFR和HER还可促进新生血管的生成,与直肠癌的发生、发展密切相关<sup>[14]</sup>,本研究中,观察组患者治疗后血清EGFR及HER水平明显低于对照组患者,进一步证实贝伐单抗联合卡培他滨化疗效果优于卡培他滨单用;治疗后,观察组患者物质生活、躯体功能、社会功能和心理功能等生活质量评分明显高于对照组患者,证实贝伐单抗对肿瘤细胞作用具有一定选择性,减少了因正常组织受损引起的身体机能损伤,在提高患者远期生活质量中具有积极作用。有报道显示<sup>[15]</sup>,贝伐单抗有增加高血压、蛋白尿和鼻出血的风险,而本研究中两组患者治疗期间骨髓抑制、胃肠道反应、高血压、蛋白尿及鼻出血等不良反应发生率未表现出明显差异,证实贝伐单抗并不会增加不良反应发生率。

综上所述,贝伐单抗联合卡培他滨治疗化疗晚期转移性直肠癌患者安全可靠,能够有效延缓病情进展,延长患者生存时间,降低血清EGFR及HER表达,提高患者生活质量,且不增加不良反应发生率,建议临床推广应用。

参考文献

[1] 石秀换. FOLFIRI方案单用及与贝伐珠单抗联用一线治疗IV期直肠癌临床疗效比较[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(2): 263-266.  
 [2] 王容容, 王其美, 蒋益兰, 等. 健脾消癌方联合化疗治疗晚期转移性结直肠癌的临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(5): 1732-1736.  
 [3] 陈志勇, 陈珍, 丘金花, 等. 贝伐珠单抗联合

- mFOLFOX6方案治疗晚期结肠癌的临床效果及对血清CEA的影响[J]. 中国医药科学, 2017, 7(10): 11-14.
- [4] Li J, Gupta M, Jin D, et al. Characterization of the long-term pharmacokinetics of bevacizumab following last dose in patients with resected stage II and III carcinoma of the colon [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(3): 575-580.
- [5] 何盛泉, 骆影超, 赖家骏, 等. 贝伐珠单抗联合XELOX方案治疗转移性结直肠癌的效果[J]. 中国当代医药, 2017, 24(8): 72-74.
- [6] Hershman D L, Wright J D, Lim E, et al. Contraindicated use of bevacizumab and toxicity in elderly patients with cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(28): 3592-3599.
- [7] 张洁, 班丽英. 贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期大肠癌的临床疗效[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(10): 1674-1678.
- [8] 綦晓艳, 余宗阳, 欧阳学农, 等. 重组人血管内皮抑制素联合化疗一线治疗晚期转移性结直肠癌的疗效观察[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(17): 2459-2463.
- [9] 吴倩, 石燕, 陈丽, 等. 贝伐珠单抗联合FOLFOX或FOLFIRI方案治疗转移性结直肠癌的临床研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2013, 18(3): 224-228.
- [10] Beppu T, Emi Y, Tokunaga S, et al. Liver resectability of advanced Liver-limited colorectal liver metastases following mFOLFOX6 with bevacizumab [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(11): 6655-6662.
- [11] 焦婉, 肖菊香, 锁爱莉, 等. 贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期结直肠癌的疗效观察[J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2016, 37(1): 108-112.
- [12] 王程, 王莉, 王会峰. 不同分子靶向药物给药方案治疗转移性结直肠癌患者生存对比研究[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(12): 160-163.
- [13] 苏如葵. 不同化疗方案在结直肠癌治疗中的疗效和安全性比较[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(33): 30-31.
- [14] 邓立春, 盛华明, 奚蕾, 等. 贝伐珠单抗联合化疗对转移性结直肠癌患者血清EGFR及HER表达的影响研究[J]. 重庆医学, 2017, 46(33): 4659-4661.
- [15] 卢宏霞, 杨牡丹, 卢宏丽. 贝伐珠单抗腹腔注射联合腹腔化疗治疗晚期结直肠癌腹膜转移的临床观察[J]. 中国药物与临床, 2017, 17(5): 740-741.