

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.014

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.014>

## 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

赵磊, 王婧, 车娟娟, 李卉惠, 曹邦伟

(首都医科大学附属北京友谊医院肿瘤中心, 北京 100050)

**[摘要]** 目的: 评估贝伐单抗和卡培他滨的联合方案在老年转移性结直肠癌(metastatic colon or rectal cancer, mCRC)患者一线治疗中的疗效和安全性。方法: 收集2013年1月至2016年12月入住首都医科大学附属北京友谊医院76例使用贝伐单抗(5~7.5 mg/kg, d1, q3w)联合卡培他滨(1 000~1 250 mg/m<sup>2</sup>, bid, d1~14, q3w)一线治疗老年mCRC的病例进行分析, 分析疗效及不良反应(adverse events, AE)。结果: 经贝伐单抗联合卡培他滨方案治疗, 患者总体有效率为36%, 疾病控制率为73%; 中位无进展生存期和总生存期分别为10.6个月和18.2个月; 39例(51%)患者发生3/4级AE, 最常见的为手足综合征(18%)、腹泻(10%)和深静脉血栓形成(7%); 4名患者因治疗相关的AE死亡。结论: 对于不适合接受多药联合化疗的老年患者, 贝伐单抗联合卡培他滨是一种有效的治疗选择。

**[关键词]** 转移性结直肠癌; 联合化疗; 老年患者

## Effect and safety of bevacizumab combined with capecitabine in the treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer

ZHAO Lei, WANG Jing, CHE Juanjuan, LI Huihui, CAO Bangwei

(Cancer Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

**Abstract** **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of bevacizumab and capecitabine in the first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). **Methods:** A total of 76 elderly patients with metastatic colorectal cancer first-line treated with (5–7.5 mg/kg, d1, q3w) combined with capecitabine (1 000–1 250 mg/m<sup>2</sup>, bid, d1–14, q3w) between January 2013 and December 2016 were collected. The efficacy and adverse events (AEs) were carefully analyzed. **Results:** After treated with bevacizumab combined with capecitabine, the overall effective rate was 36% and the disease control rate was 73%. The median progression-free survival and overall survival were 10.6 months and 18.2 months, respectively; 39 patients (51%) developed grade 3 and 4 AE, the most common were hand-foot syndrome (18%), diarrhea (10%) and deep vein thrombosis (7%); four patients died due to treatment-related adverse events. **Conclusion:** For elderly mCRC patients who are not eligible for multidrug chemotherapy, bevacizumab combined with capecitabine is an effective treatment option.

**Keywords** metastatic colorectal cancer; combined chemotherapy; elderly patients

收稿日期 (Date of reception): 2017-05-20

通信作者 (Corresponding author): 曹邦伟, Email: oncology@ccmu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 北京市优秀人才培养资助 (2014000021469G268), 北京友谊医院启动基金 (yyqdk 2015-10)。This work was supported by the Beijing Talents Fund (2014000021469G268), Rising Star Program from Beijing Friendship Hospital, CMU (yyqdk 2015-10), China.

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是世界上第三常见的肿瘤, 每年诊断出新发病例约136万<sup>[1]</sup>。其发病率随着年龄增长显著增加, 在中国, 诊断为CRC的患者的中位年龄为70岁, 其中40%的患者>75岁<sup>[2]</sup>。此外, 中国人口老龄化日趋严重, 未来老年人CRC的发病率可能会增加。老年人晚期CRC的治疗仍然是一个挑战。老年人是一群整体健康状况、并发症和体能状态(performance status, PS)等方面都具有异质性的群体, 故其治疗必须个体化。

虽然大多数医师认为老年患者应该接受与年轻患者相同的治疗, 但是因为常规治疗可能导致较重的毒性反应, 因此对于老年人的最佳治疗存在更多不同意见<sup>[3]</sup>。在这些情况下, 一些治疗指南<sup>[4]</sup>建议应用单药治疗: 例如卡培他滨或用甲酰四氢叶酸(LV)联合5-氟尿嘧啶(5-FU)输注, 病情合适的情况下可以添加贝伐单抗。事实上, 将5-FU-LV与5-FU-LV加贝伐单抗进行比较的随机研究的亚组分析表明: 贝伐单抗的作用对于美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)PS评分>0, 年龄>65岁, 白蛋白 $\leq 35$  g/L的患者特别有益, 而这些是在老年人中经常观察到的特征。本研究旨在评价贝伐单抗联合卡培他滨治疗方案在老年转移性CRC(mCRC)患者中一线化疗的疗效和安全性。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

回顾性的收集2013年1月至2016年12月入住首都医科大学附属北京友谊医院肿瘤科, 经结肠镜活检、病理学诊断为晚期结肠癌, 年龄 $\geq 70$ 岁, 并一线使用贝伐单抗联合卡培他滨进行治疗的晚期结肠癌患者76例。本研究得到首都医科大学附属北京友谊医院伦理委员会的批准, 所有患者签署知情同意书。

### 1.2 治疗方案及观察指标

根据贝伐单抗说明书, 贝伐单抗给药方案为5~7.5 mg/kg, 静脉点滴, 第1天用药, 每3周一次; 基于卡培他滨的说明书, 并根据BECA研究<sup>[5]</sup>、卡培他滨的药代动力学研究<sup>[6]</sup>选取卡培他滨的剂量为1 000~1 250 mg/m<sup>2</sup>, 口服, 每天2次, 第1~14天给药, 每3周一次。在我们的研究中, 只有3例一般状况比较好(ECOG=0分), 且无基础疾病(Charlson共病量表=0)的患者应用卡培他滨的剂量为1 250 mg/m<sup>2</sup>, 其他均为

1 000 mg/m<sup>2</sup>, 收集所有患者治疗前后完整的病史、体格检查、常规血液分析(血液学和生物化学)、癌胚抗原测量、心电图和影像学、尿蛋白定性分析和ECOG PS。进行Charlson合并量表和Katz和Lawton ADL或IADL指数评分, 用于评估患者在用药前的并发症和一般功能状态。

### 1.3 疗效评估

使用RECIST v.1.1疗效指南<sup>[7]</sup>对患者疗效进行评估, 所有可能涉及到的疗效如下: 完全缓解(complete response, CR); 部分缓解(partial response, PR); 疾病稳定(stable disease, SD); 疾病进展(progressive disease, PD)。客观缓解率(objective response rate, ORR)定义为CR加PR的总和, 疾病控制率(disease control rate, DCR)定义为CR, PR加SD的总和。所有患者的疗效已在4周后再次进行了确认。无进展生存期(progression-free survival, PFS)定义为从第一个治疗周期到第一次记录的疾病进展或任何原因导致的死亡的时间; 总体生存时间(overall survival, OS)是从第一个治疗周期至死亡或最后一次已知的随访时间。

对患者在治疗期间的不良反应(adverse events, AEs)进行收集。采用美国国立癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)不良事件常用术语评定标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE)4.0版本进行不良反应分级, 分为I~V级, III级及以上为重度毒性反应。严重的ADR被定义为导致死亡, 无行为能力, 需要住院或延长住院时间的任何事件, 或导致先天性异常/出生缺陷。

### 1.4 统计学处理

使用SPSS 19.0统计软件, 计量资料采用t检验, 计数资料采用 $\chi^2$ 检验。使用Kaplan-Meier方法计算OS和PFS值, 并形成生存曲线。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者特征

本研究收集76例 $\geq 70$ 岁的复发或转移性的CRC患者进行分析, 患者的中位随访时间为24个月(表1), 其中18例(24%)进行过辅助治疗; 31例(41%)的ECOG评分为0, 42例(55%)评分为1; 有一处发生转移的40例(53%), 两处发生转移的27例(35%),  $\geq 3$ 处发生转移的9例(12%); 12例(16%)患有两种或多种并发症。

表1 患者基线特征表

Table 1 Baseline characteristics of the patients

参数	结果/[例(%)]
<b>年龄/岁</b>	
70~74	35 (46)
75~79	24 (32)
≥80	17 (22)
<b>性别</b>	
女	45 (59)
男	31 (41)
<b>既往的辅助治疗</b>	
化疗	10 (13)
化疗联合放疗	6 (8)
放疗	2 (3)
<b>ECOG PS</b>	
0	31 (41)
1	42 (55)
2	3 (4)
<b>原发肿瘤位置</b>	
结肠	42 (55)
直肠	23 (30)
直肠和结肠	11 (15)
<b>转移位点数</b>	
1	40 (53)
2	27 (35)
≥3	9 (12)
<b>转移灶的位置*</b>	
肝	61 (80)
肺	31 (41)
其他	19 (25)
<b>中度至完全依赖</b>	
Lawton量表(工具性日常生活能力)	26 (34)
Barthel量表(日常生活能力)	11 (14)
<b>并发症</b>	
高血压	45 (59)
静脉血栓形成	5 (7)
心脏病	4 (5)
急性脑血管意外病史	3 (4)
<b>Charlson共病量表</b>	
0	27 (35)
1	37 (48)
2	8 (11)
≥3	4 (5)

\*每个患者可能有多个位置。

\*Each patient may have multiple locations.

## 2.2 疗效

76例患者的总体客观反应率为36%(95%CI 23.1%~47.7%), 其中2例(3%)为CR, 25例(33%)为PR, 28例(37%)患者SD; DCR达73%。共有21例(27%)患者出现PD。

PFS为10.6个月(95%CI 7.5~14.2个月, 图1), 中位OS为18.2个月(95%CI 9.4~25.1个月, 图2)。

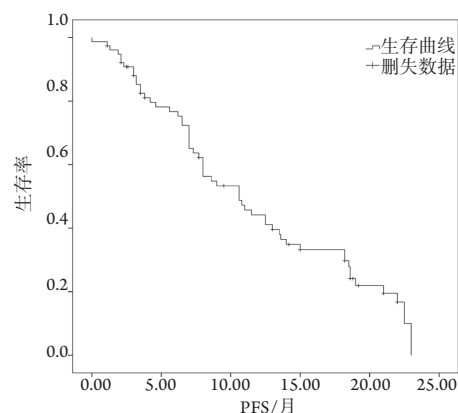


图1 患者的无进展生存期

Figure 1 Progression-free survival of the patients

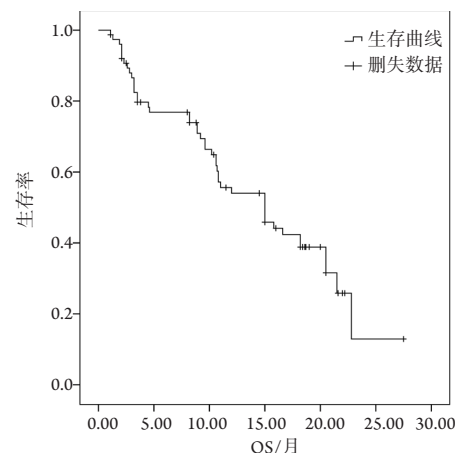


图2 患者的总生存期

Figure 2 Overall survival of the patients

## 2.3 安全性

与治疗相关的最常见AE为手足综合征、腹泻、虚弱、疼痛、黏膜炎和动脉高压(>20%; 表2)。39例(51%)患者出现3/4级AE, 手足综合征(18%)和腹泻(10%)最常见。17例(22%)患者经历了治疗相关的动脉血压升高, 2例患者高血压发生级别为3级(3%)。此外, 5例(7%)患者出现3级治疗相关性深静脉血栓形成, 2例(3%)患有1级鼻出血, 未出

现动脉血栓形成事件(急性心肌梗死, 急性脑血管意外或外周动脉血栓形成)。10名患者(13%)用药后的60 d内死亡: 5例(7%)由于疾病进展, 5例(7%)因毒性死亡, 其中4例患者毒性死亡与治疗相关(黏膜炎、消化性出血、血液毒性和败血症)。

表2 每位患者最常见( $\geq 5\%$ )治疗相关的AE

Table 2 Most common ( $\geq 5\%$ ) treatment-related AE in each patient

NCI-CTCAE毒性反应	1~2级/[例(%)]	3~4级/[例(%)]
手足综合征	20 (26)	14 (18)
腹泻	27 (36)	8 (10)
腹痛	25 (33)	3 (4)
疼痛	14 (18)	4 (5)
黏膜炎	14 (18)	2 (3)
动脉高压	15 (19)	2 (3)
血小板减少症	5 (9)	2 (3)
厌食症	8 (10)	1 (1)
呕吐	8 (10)	0 (0)
恶心	8 (10)	0 (0)
贫血	6 (8)	1 (1)
深静脉血栓形成	0 (0)	5 (7)
中性粒细胞减少症	2 (3)	2 (3)
腹痛	4 (5)	0 (0)
感染	4 (5)	0 (0)

### 3 讨论

从转移性结肠直肠癌的角度来看, 由于老年人罹患癌症的风险增加, 老年人的最佳治疗越来越受到重视。对于因高龄和/或体能状态较差而无法耐受标准的细胞毒性联合化疗的患者来说, 氟尿嘧啶联合或不联合靶向药物可能提高患者的治疗概率。在大多数情况下, 由于给药的便利性和剂量的可调性, 口服氟尿嘧啶类药物卡培他滨是优选的药剂, 而在病情合适的情况下可用贝伐单抗治疗可以显著改善老年患者的预后。老年mCRC应用卡培他滨加贝伐单抗的首个随机、II期临床试验<sup>[8]</sup>表明: 这种组合可以改善患者的PFS和OS。其研究分析显示: 患者的中位数OS和PFS分别为18个月和10.8个月。Vrdoljak等<sup>[9]</sup>报道的另一个II期试验表明: 中位OS为21.2个月, PFS为11.5个月。随后, 研究者<sup>[10]</sup>进行了大型随机III期AVEX研究:

以探讨贝伐单抗联合卡培他滨组合与单用卡培他滨在一线治疗老年mCRC患者的疗效。结果显示贝伐单抗+卡培他滨的生存率优于单用卡培他滨(OS: 20.7 vs 16.8个月; PFS: 9.1 vs 5.1个月)。本研究结果显示: 患者ORR为36%, DCR为73%, 中位PFS和中位OS分别为10.6和18.2个月, 研究结果比已往研究<sup>[11]</sup>中报道的5-FU-LV-贝伐单抗方案更好(ORR 26%, 中位PFS: 9.2个月, 中位OS: 16.6个月), 而与AVEX的研究<sup>[10]</sup>结果类似。

本研究中贝伐单抗-卡培他滨联合化疗方案观察到的毒副作用是可以接受的, 其中最常见AE为手足综合征和腹泻。尽管51%的患者出现3/4级AE, 但这一数字远低于在相似患者群体中报道的5-FU-LV-贝伐单抗方案的87%的3/4级AE的发生率。这可能是由于本研究中3/4级腹泻发生率(10%)远低于其他研究报道的高达39%的发生率; 44%的患者出现手足综合征, 其中18%的患者为3/4级手足综合征。本研究AE的发生频率与应用相同化疗方案的晚期乳腺癌患者的结果基本相近<sup>[12]</sup>。分析与贝伐单抗相关的AEs, 尽管61%的患者具有高血压病史, 但只有2例(3%)出现与治疗相关的3级高血压。7%的3级深静脉血栓形成的发生率与其他研究基本相同。虽然有研究<sup>[13]</sup>结果显示年龄 $\geq 65$ 岁和动脉硬化病史是贝伐单抗治疗期间动脉血栓栓塞事件的危险因素, 但本研究未发现此类AE。因此, 患者年龄不应是mCRC患者能否接受贝伐单抗治疗单一排除因素, 需要对每一位患者进行综合分析。对两项老年mCRC患者应用贝伐单抗的回顾性荟萃分析<sup>[14]</sup>中, 老年患者发生贝伐单抗相关的AE事件的风险不比年轻患者风险大。此外, 根据Bevacizumab Expanded Access Trial(BEAT)试验<sup>[15]</sup>的研究结果显示: 老年mCRC患者一线化疗应用贝伐单抗的效果与年轻患者相似, 且没有显著增加毒性。

总之, 本研究结果表明: 本来不适合接受一线多药化疗的老年mCRC患者可能会从贝伐单抗联合卡培他滨的治疗中获益, 并且具有相对的较小的毒性。本研究的局限性主要是回顾性研究, 可能受到选择偏倚的限制; 且无法设置同期对照组, 因此无法进行严格的平行对照, 不能准确量化毒性的严重程度, 特别是对于主观发生的事件, 无法具体评估, 因此, 目前最适合老年mCRC患者的治疗方案仍然未知, 未来需要设计专门针对老年mCRC患者的前瞻性、平行对照临床研究再进一步论证我们的结论。



## 参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, et al. Colorectal cancer statistics, 2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(3): 177-193.
2. 刘猛, 王今. 80岁以上结直肠癌患者手术治疗效果分析[J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(7): 935-940.  
LIU Meng, WANG Jin. Surgery for colorectal cancer in patients over 80 years[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2016, 36(7): 935-940.
3. Nagtegaal ID. Never too old to fight cancer? What do we know about colorectal cancer in the elderly?[J]. Colorectal Dis, 2017, 19(3): 223.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (2017) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon Cancer, v.1. <http://www.nccn.org>.
5. Feliu J, Safont M J, Salud A, et al. Capecitabine and bevacizumab as first-line treatment in elderly patients with metastatic colorectal cancer[J]. Br J Cancer. 2010, 102(10): 1468-1473.
6. Farkouh A, Scheithauer W, Buchner P, et al. Clinical pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites in combination with the monoclonal antibody bevacizumab[J]. Anticancer Res, 2014, 34(7): 3669-3673.
7. Aras M, Erdil TY, Dane F, et al. Comparison of WHO, RECIST 1.1, EORTC, and PERCIST criteria in the evaluation of treatment response in malignant solid tumors[J]. Nucl Med Commun, 2016, 37(1): 9-15.
8. Feliu J, Safont M J, Salud A, et al. Capecitabine and bevacizumab as first-line treatment in elderly patients with metastatic colorectal cancer[J]. Br J Cancer, 2010, 102(10): 1468-1473.
9. Vrdoljak E, Omrcen T, Boban M, et al. Phase II study of bevacizumab in combination with capecitabine as first-line treatment in elderly patients with metastatic colorectal cancer[J]. Anticancer Drugs, 2011, 22(2): 191-197.
10. 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.
11. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(16): 3697-3705.
12. Zielinski C, Lang I, Inbar M, et al. Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer (TURANDOT): primary endpoint results of a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(9): 1230-1239.
13. Jee D, Zako M, La TY. Serum D-dimer levels to evaluate the risk for arterial thromboembolism after intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab[J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2015, 31(1): 32-36.
14. Kabbinavar 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.
15. 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.

本文引用: 赵磊, 王婧, 车娟娟, 李卉惠, 曹邦伟. 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. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.014

**Cite this article as:** ZHAO Lei, WANG Jing, CHE Juanjuan, LI Huihui, CAO Bangwei. Effect and safety of bevacizumab combined with capecitabine in the treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2017, 37(8): 1629-1633. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.08.014