

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.33.018

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^{*}

邓立春, 盛华明, 奚 蕾, 刘雄伟, 曾 洁, 曹向明
(江苏省江阴市人民医院肿瘤科 214400)

[摘要] **目的** 探讨贝伐珠单抗联合化疗对转移性结直肠癌患者血清表皮生长因子受体(EGFR)及人表皮及不良反应生长因子受体(HER)表达的影响。**方法** 选取 2013 年 1 月至 2016 年 10 月在该院接受治疗的转移性结直肠癌患者 60 例为研究对象,分为试验组(贝伐珠单抗联合 mFOLFOX-6 化疗方案)和对照组(mFOLFOX-6 化疗方案),每组 30 例。观察两组患者的疗效及不良反应,采用 ELISA 检测患者血清中 HER、EGFR 的水平。**结果** 治疗后试验组患者治疗总有效率为 53.33%,对照组 33.33%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组患者血清中 HER 和 EGFR 水平均有不同程度的降低,试验组比对照组降低的更多,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 贝伐珠单抗联合化疗对转移性结直肠癌患者有较好的疗效。

[关键词] 受体,表皮生长因子;贝伐珠单抗;转移性结直肠癌;人表皮生长因子受体
[中图分类号] R246.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2017)33-4659-03

Study on effect of bevacizumab combined with chemotherapy on expression of serum EGFR and HER in patients with metastatic colorectal cancer^{*}

Deng Lichun, Sheng Huaming, Xi Lei, Liu Xiongwei, Zeng Jie, Cao Xiangming
(Department of Oncology, Jiangyin Municipal People's Hospital, Jiangyin, Jiangsu 214400, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of bevacizumab combined with chemotherapy on the expression of EGFR and HER in the patients with metastatic colorectal cancer. **Methods** Sixty patients with metastatic colorectal cancer treated in this hospital from January 2013 to October 2016 were selected and randomly divided into the experiment group (bevacizumab combined with FOLFOX-6 chemotherapy regimen) and control group (FOLFOX-6 chemotherapy regimen) 30 cases in each group. The curative effects were observed in the two groups. The levels of serum HER and EGFR were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** The total effective rate after treatment in the experiment group was 53.33%, which in the control group was 33.33%, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the levels of serum HER and EGFR in the two groups were decreased to some extent, moreover the experiment group had more decrease than the control group, the difference between the two groups was statistically significant ($P<0.05$). The occurrence rate of adverse reactions had no statistical difference between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Bevacizumab combined with chemotherapy has good effect in the patients with metastatic colorectal cancer.

[Key words] receptor, epidermal growth factor; bevacizumab; metastatic colorectal cancer; human epidermal growth factor receptor

结直肠癌为临床常见的消化道肿瘤,是癌症致死的主要因素之一,对患者家庭和健康产生了严重的影响。伴随着经济的飞速发展,人们的生活和饮食方式发生了很大变化,结直肠癌的发病率也呈现逐年增加的趋势。关于结直肠癌的治疗,前期患者一般选择手术治疗,这也是唯一可治愈的疗法,但此病的前期没有较为明显症状及体征变化,大部分患者在就诊时病情已到中、后期,后期的患者只可进行化疗或靶向治疗等。传统的化疗药物虽然可改善患者病情,提高其生存时间,但不良反应比较严重^[1-2]。随着人们对肿瘤疾病的深入研究,一些受体靶向治疗的药物由此产生,如抗血管的内皮生产因子贝伐珠单抗等,对比传统的化疗药物,可明显改善后期结直肠癌患者的生存质量和时间^[3]。近年来,研究比较多的肿瘤标志物是表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)和人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor,

HER),本文探讨贝伐珠单抗联合化疗对转移性结直肠癌患者 EGFR 及 HER 表达的影响,为临床治疗提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2016 年 10 月在本院接受治疗且经活检确诊的转移性结直肠癌患者 60 例为研究对象,分为试验组(贝伐珠单抗联合 mFOLFOX-6 化疗方案)和对照组(mFOLFOX-6 化疗方案),每组 30 例。纳入标准^[4]:(1)有可评估肿瘤病灶的存在;(2)结直肠癌的转移病灶与原发病灶均经过病理验证为腺癌;(3)无其他恶性肿瘤疾病史;(4)心、肝肾、血液功能正常,无化疗禁忌证;(5)无高血压疾病史;(6)患者知情并同意参与本研究。排除标准:(1)结直肠癌转移病灶或者原发病灶没有得到病理验证;(2)精神不正常不能表达主观意志;(3)处于怀孕或哺乳期;(4)尿常规检测显示尿蛋白阳性或凝血功能不正常。所有患者前 1 个月内均未接受过放

^{*} 基金项目:吴阶平医学基金会一般项目(320.6750.14197)。 作者简介:邓立春(1970—),主任医师,硕士,主要从事肺癌及消化道肿瘤的综合治疗研究。

化疗,生存预期在 3 个月以上;化疗前均进行了血、尿、大便常规,肝肾功能,血凝状态,心电图和血压等方面的检测,没有发现明显的异常。患者及家属签署知情同意书。两组患者基本资料对比差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者基本资料对比

项目	试验组($n=30$)	对照组($n=30$)	P
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	56.8±10.4	57.3±11.3	0.357
男/女(n/n)	19/11	17/13	0.225
分化的程度(n)			0.401
低分化	21	23	
中高分化	9	7	
肿瘤的部位(n)			0.366
直肠癌	16	22	
结肠癌	14	8	
转移部位(n)			0.425
仅肺或肝部	18	21	
其他	12	9	

1.2 方法

1.2.1 仪器和药品 主要药品:氟尿嘧啶注射液(上海旭东海普药业有限公司,国药准字 H31020593);注射用奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20093168);注射用亚叶酸钙(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H32022391);EGFR 单抗、HER 单抗(安徽安科生物有限公司);EGFR、HER 和 ELISA 试剂盒(北京中杉金桥生物有限公司)。主要仪器:Nikon eclipse E800 的光学显微镜(日本 Nikon 公司)、ELISA 检测仪。

1.2.2 治疗方法 对照组患者采用 FOLFOX-6 化疗方案进行治疗^[5]:第 1 天奥沙利铂 85 mg/m² 静脉滴注 4 h,亚叶酸钙 400 mg/m² 静脉滴注 2 h,5-氟尿嘧啶 400 mg/m² 静脉推注,5-氟尿嘧啶 2 400 mg/m² 微泵维持 46 h,随后休息 11 d,14 d 为 1 个周期;试验组患者在对照组基础上第 1 天加用贝伐珠单抗 5 mg/kg^[6]。两组患者均接受 4 个周期的治疗。

1.2.3 标本收集与检测 收集两组患者化疗前和化疗后空腹静脉血 3.0 mL,摇匀后 1 500 r/min 离心 9 min,吸取血清冻存在-20 ℃的低温冰箱中。采用 ELISA 检测患者血清中 HER、EGFR 的水平^[7]。

1.2.4 疗效评价标准 采用 2009 年欧洲的癌症研究治疗协

会和美国国立癌症研究所编写的肿瘤治疗效果的评价准则^[8]。完全缓解:患者所有病灶全部消失,没有出现新的病灶,体内淋巴结的短径小于 10 mm;部分缓解:患者体内没有出现新的病灶,靶病灶长径总和缩小大于或等于 30%;疾病稳定:患者病灶长径总和与有缩小但没有达到缓解的程度,或病灶有增加但没有达到进展的水平;疾病进展:基线病灶长径总和增加大于或等于 20%或出现新的病灶。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 疗效情况对比 治疗后试验组患者完全缓解有 1 例,部分缓解 15 例,总有效率为 53.33%;对照组患者部分缓解 10 例,总有效率为 33.33%,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者疗效对比

组别	n	完全缓解 (n)	部分缓解 (n)	疾病稳定 (n)	疾病进展 (n)	总有效率 (%)
试验组	30	1	15	10	4	53.33
对照组	30	0	10	12	8	33.33
χ^2				1.073		
P				0.011		

2.2 两组血清 HER 和 EGFR 水平对比 治疗后两组患者血清中 HER 和 EGFR 水平均有不同程度的降低,试验组比对照组降低的更多,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组血清 HER 和 EGFR 水平比较($\bar{x}\pm s$,mg/L)

组别	n	HER		EGFR	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	30	15.48±3.15	4.90±1.60	17.98±3.01	4.70±1.80
对照组	30	16.02±3.20	8.30±1.90	18.33±2.91	6.10±1.30
t		2.617	1.006	3.124	3.462
P		0.291	0.009	0.337	0.032

2.3 两组患者不良反应发生情况 两组患者出现的不良反应有血小板减少、高血压、白细胞减少、蛋白尿、肝功能损害、周围神经毒性和消化道反应等,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者不良反应发生情况[n (%)]

组别	n	血小板减少	白细胞减少	高血压	消化道反应	蛋白尿	周围神经毒性	肝功能损害	合计
试验组	30	1(3.3)	3(10.0)	2(6.7)	2(6.7)	6(20.0)	8(26.7)	7(23.3)	12(40.0)
对照组	30	1(3.3)	4(13.3)	0	4(13.3)	9(30.0)	10(33.3)	10(33.3)	14(46.7)
χ^2						3.004			
P						0.192			

3 讨 论

随着对肿瘤机制研究的不断深入,分子的靶向治疗在临床中得到越来越广泛的应用。新血管的形成是造成肿瘤转移与发展的关键原因^[9]。血管内皮生长因子(VEGF)为二聚体的

糖蛋白,在人、动物的肿瘤细胞内表达及分泌丰富的细胞因子,可帮助肿瘤细胞进入到体内的血管系统,且和内皮细胞具有较高的亲和度,能和其受体合并,使络氨酸激酶的受体得到激活,加速血管中内皮细胞的分泌,促使肿瘤组织生成新的血管,是

肿瘤新血管产生中主要调控因子,也是靶向治疗的主要研究对象^[10-12]。贝伐珠单抗是人源化的抵抗 VEGF 单克隆的抗体,它能够与体内 VEGF-A 相结合,并阻止内源性的 VEGF 受体和 VEGF-A 的结合,新生血管的产生受到了阻碍,由此起到了抗肿瘤的作用。

EGFR 和 HER 主要分布在体内组织的细胞膜上,它得到激活后能减少细胞的死亡,加速肿瘤细胞的侵袭,同时阻碍体内 DNA 的修复能力,最终致使肿瘤的产生,它对肺癌和结直肠癌等肿瘤的产生和进展起着重要影响,它们的过度表达则会造成患者预后较差、生存时间较短^[13-14]。EGFR 和 HER 能够加速 VEGF 的表达来增加新生血管在肿瘤内的产生,而去除 EGFR 和 HER 则能够减少血管的产生。本研究显示,试验组患者通过贝伐珠单抗联合 mFOLFOX-6 化疗方案进行治疗,其总有效率为 53.33% 高于对照组 33.33%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗前患者血清 EGFR 水平较高,这个是由于肿瘤晚期组织内把较多的 EGFR 释放到血液循环中,甚至在微循环中也出现了完整的肿瘤细胞,这些肿瘤细胞能够继续释放 EGFR,血清 EGFR 水平一直处于高位,经过治疗后患者血清 EGFR 的水平明显降低,说明贝伐珠单抗可有效地降低 EGFR 的表达。患者血清 HER 在治疗后水平明显降低,它是患者生存率独立的预测因素,患者治疗前的 HER 高水平 and 完全生存期短有关系,血清 HER 能够判断患者的预后情况。相关研究已证实,HER 抑制剂曲妥单抗对于 HER 阳性转移性的胃癌效果明显^[15-18]。目前,联合曲妥单抗珠的化疗方案被认为是 HER 阳性晚期胃癌的新治疗方案。结直肠癌患者血清中的 EGFR 和 HER 在其病情的发生、发展过程中有着特殊的作用,贝伐珠单抗联合化疗通过降低其阳性表达的作用来治疗癌症。

综上所述,贝伐珠单抗联合化疗可以有效降低转移性结直肠癌患者血清 EGFR 及 HER 表达,对患者有较好的治疗效果。

参考文献

- [1] Messori A, De Rosa M, Fadda V, et al. Effectiveness and cost effectiveness of bevacizumab in metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(32): 3838-3839.
- [2] Derangère V, Fumet JD, Boidot R, et al. Does bevacizumab impact anti-EGFR therapy efficacy in metastatic colorectal cancer? [J]. Oncotarget, 2016, 7(8): 9309-9321.
- [3] Venook P. Bevacizumab vs EGFR antibodies in metastatic colorectal cancer[J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2015, 13(2): 90-92.
- [4] Amendt C, Staub E, Friese-Hamim M, et al. Association of EGFR expression level and cetuximab activity in patient-derived xenograft models of human non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(17): 4478-4487.
- [5] Giordano G, Febbraro A, Tomaselli E, et al. Cancer-related CD15/FUT4 overexpression decreases benefit to agents targeting EGFR or VEGF acting as a novel RAF-

MEK-ERK kinase downstream regulator in metastatic colorectal cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2015, 34(1): 108.

- [6] Ress L, Stiegelbauer V, Schwarzenbacher D, et al. Spinnophilin expression determines cellular growth, cancer stemness and 5-fluorouracil resistance in colorectal cancer [J]. Oncotarget, 2014, 5(18): 8492-8502.
- [7] Pietrantonio F, Cremolini C, Petrelli F, et al. First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in panRAS wild-type metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2015, 96(1): 156-166.
- [8] Sato Y, Matsusaka S, Suenaga M, et al. Cetuximab could be more effective without prior bevacizumab treatment in metastatic colorectal cancer patients[J]. Onco Targets Ther, 2015, 8(1): 3329-3336.
- [9] Baba H, Baba Y, Uemoto S, et al. Changes in expression levels of ERCC1, DPYD, and VEGFA mRNA after first-line chemotherapy of metastatic colorectal cancer: results of a multicenter study[J]. Oncotarget, 2015, 6(32): 34004-34013.
- [10] 杨悦, 万义增, 陈素贤, 等. 结直肠癌组织中 EGFR 及 HER-2 的表达及临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2015, 86(6): 615-618.
- [11] 张力斌. 结直肠癌 81 例 HER-2、EGFR 和 p53 免疫组化分析[J]. 福建医药杂志, 2015, 37(6): 112-114.
- [12] 齐慧生, 张志勇, 吴晨鹏, 等. 结直肠癌中 SGLT-1、EGFR 和 HER-2 蛋白的表达及意义[J]. 实用肿瘤杂志, 2015, 30(2): 160-163.
- [13] 段志辉. HER4 异构体及其配体 NRG1 的异构体与人结直肠癌发生、发展的相关性研究[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015: 77-82.
- [14] 齐慧生, 曹娜, 冯海容, 等. SGLT-1、EGFR 和 HER-2 在结直肠癌中的表达及意义研究进展[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 35(3): 178-180.
- [15] 詹琼, 周鑫利, 黄若凡, 等. 贝伐珠单抗治疗 EGFR 野生型或 EGFR-TKI 耐药的肺腺癌脑转移的疗效和安全性[J]. 肿瘤, 2016, 36(10): 1139-1145.
- [16] 武宁妮, 朱益平. ER、PR、HER-2、EGFR 和 E-cadherin 在乳腺浸润性导管癌组织中的表达[J]. 皖南医学院学报, 2016, 35(6): 540-543.
- [17] Stintzing S, Zhang W, Heinemann V, et al. Polymorphisms in genes involved in EGFR turnover are predictive for cetuximab efficacy in colorectal cancer[J]. Molecular Cancer Therapeutics, 2015, 14(10): 2374-2380.
- [18] Liu J, Zhou Q, Xu J, et al. Detection of EGFR expression in patients with colorectal cancer and the therapeutic effect of cetuximab[J]. J Balkan Union Oncol, 2016, 21(1): 95-99.