



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.10.009  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.10.009  
China Journal of General Surgery, 2024, 33(10):1623-1632.

· 专题研究 ·

## 联合贝伐珠单抗的新辅助治疗对局部晚期直肠癌的疗效与安全性分析

张旭<sup>1</sup>, 张庆<sup>2</sup>, 郭帅<sup>1</sup>, 李木<sup>3</sup>, 王远发<sup>1</sup>, 李泽<sup>1</sup>

(吉林省肿瘤医院 1. 结直肠癌胃腹部肿瘤外一科 2. 腹部肿瘤外科 3. 放疗一科, 吉林 长春 130021)

### 摘要

**背景与目的:** 目前, 手术仍是结直肠癌的主要治疗方式, 而新辅助治疗能够将最初不可切除的病变转化为可切除的病变, 改善患者预后。贝伐珠单抗联合化疗对于晚期转移性结直肠癌有较好的疗效, 但是否将贝伐珠单抗常规用于潜在可切除的转移性结直肠癌患者新辅助治疗仍有争议。因此, 本研究探讨局部晚期直肠癌 (LARC) 患者接受联合贝伐珠单抗的新辅助治疗的效果与安全性。

**方法:** 回顾性分析 2021—2022 年吉林省肿瘤医院结直肠癌胃腹部肿瘤外一科行联合应用贝伐珠单抗的新辅助治疗的 LARC 患者临床资料。

**结果:** 共纳入 45 例患者, 其中 26 例行 XELOX (奥沙利铂联合卡培滨) + 贝伐珠单抗的新辅助治疗方案 (化疗+贝伐珠单抗组), 19 例行放疗同步 XELOX 联合贝伐珠单抗序贯治疗的新辅助方案 (放化疗+贝伐珠单抗组)。术前影像学评估显示, 两组患者肿瘤缓解率分别为 84.61% 和 94.74%, 疾病控制率均为 100.0%; 两组患者 CEA、CA19-9 的指标均较治疗前明显下降 (均  $P < 0.05$ )。手术及术后病理评估中, 化疗+贝伐珠单抗组所有患者均进行了 Dixon 切除+D<sub>2</sub>淋巴结清扫, 其中的 10 例患者进行了预防性回肠造口; 术后病理显示, 平均淋巴结清扫 18.3 枚, 转移淋巴结 2.1 枚; 肿瘤退缩分级 (TRG) 0 级 2 例 (7.69%)、1 级 8 例 (30.77%)、2 级 10 例 (38.46%)、3 级 6 例 (23.08%)。放化疗+贝伐珠单抗组中 15 例患者实施了 Dixon 切除+D<sub>2</sub>淋巴结清扫, 2 例患者实施了 Miles 手术, 1 例患者因困难骨盆且盆腔粘连严重无法实施手术治疗, 1 例患者因盆底粘连严重术中探查无法切除, 15 例进行 Dixon 手术的患者均实施了预防性回肠造口手术; 术后病理显示, 平均淋巴结清扫 18.5 枚, 转移淋巴结 1.6 枚; TRG 0 级 2 例 (10.53%)、1 级 7 例 (36.84%)、2 级 6 例 (31.58%)、3 级 2 例 (10.53%)。两组患者的手术标本显示, 肿瘤上下切缘及环周切缘均为阴性, 无肿瘤残留。全组共 55 例次经历了新辅助治疗相关的不良事件, 所有的不良反应评估均为 1~2 级, 不影响后续治疗。

**结论:** 对于 LARC 患者, 联合贝伐珠单抗的新辅助治疗安全有效, 治疗中可以选择贝伐珠单抗联合化疗, 同时根据肿瘤位置选择进行放疗或不进行放疗, 提高根治性手术切除概率, 增加了保肛机会。

### 关键词

直肠癌; 肿瘤辅助疗法; 分子靶向治疗; 贝伐单抗

中图分类号: R735.3

**基金项目:** 吉林省科技厅科技发展计划基金资助项目 (20200403103SF); 吉林省卫健委卫生健康科技能力提升基金资助项目 (2021LC130)。

**收稿日期:** 2024-07-10; **修订日期:** 2024-10-21。

**作者简介:** 张旭, 吉林省肿瘤医院主治医师, 主要从事消化道肿瘤的新辅助治疗及手术治疗方面的研究。

**通信作者:** 李泽, Email: 53274870@qq.com

## Analysis of efficacy and safety of neoadjuvant therapy combined with bevacizumab for locally advanced rectal cancer

ZHANG Xu<sup>1</sup>, ZHANG Qing<sup>2</sup>, GUO Shuai<sup>1</sup>, LI Mu<sup>3</sup>, WANG Yuanfa<sup>1</sup>, LI Ze<sup>1</sup>

(1. Department of Colorectal and Gastrointestinal Tumor Surgery 1.2. Department of Abdominal Tumor Surgery 3. Department of Radiotherapy I, Jilin Provincial Cancer Hospital, Changchun 130021, China)

### Abstract

**Background and Aims:** Currently, surgery remains the primary treatment for colorectal cancer, while neoadjuvant therapy can transform initially unresectable lesions into resectable ones, improving patient prognosis. Bevacizumab combined with chemotherapy has shown promising efficacy for advanced metastatic colorectal cancer; however, the routine use of bevacizumab in neoadjuvant therapy for potentially resectable metastatic colorectal cancer patients remains controversial. Therefore, this study was performed to investigate the efficacy and safety of bevacizumab combined neoadjuvant therapy in patients with locally advanced rectal cancer (LARC).

**Methods:** The clinical data of LARC patients who received bevacizumab-combined neoadjuvant therapy in the Department of Colorectal and Gastrointestinal Oncology, Jilin Cancer Hospital, from 2021 to 2022, were retrospectively analyzed.

**Results:** A total of 45 patients were included, of whom 26 received the XELOX (oxaliplatin combined with capecitabine) + bevacizumab neoadjuvant regimen (chemotherapy plus bevacizumab group), and 19 received radiotherapy concurrent with XELOX and sequential bevacizumab neoadjuvant treatment (chemoradiotherapy plus bevacizumab group). Preoperative imaging evaluations showed tumor response rates of 84.61% and 94.74%, respectively, with a disease control rate of 100.0% in both groups. The CEA and CA19-9 levels significantly decreased compared to their pre-treatment levels in both groups (both  $P < 0.05$ ). In the chemotherapy plus bevacizumab group, all patients underwent Dixon resection with D<sub>2</sub> lymphadenectomy, with 10 patients receiving preventive ileostomy. Postoperative pathology showed an average of 18.3 lymph nodes removed, with 2.1 metastatic nodes; tumor regression grade (TRG) was 0 in 2 cases (7.69%), 1 in 8 cases (30.77%), 2 in 10 cases (38.46%), and 3 in 6 cases (23.08%). In the chemoradiotherapy plus bevacizumab group, 15 patients underwent Dixon resection with D<sub>2</sub> lymphadenectomy, 2 patients underwent Miles surgery, 1 patient was unable to undergo surgery due to severe pelvic adhesions, and another was unable to have resection due to pelvic floor adhesions found during surgery. Preventive ileostomy was performed in all 15 patients who had Dixon surgery. Postoperative pathology showed an average of 18.5 lymph nodes removed, with 1.6 metastatic nodes; TRG was 0 in 2 cases (10.53%), 1 in 7 cases (36.84%), 2 in 6 cases (31.58%), and 3 in 2 cases (10.53%). Surgical specimens in both groups showed negative proximal and distal margins, with no tumor residuals. A total of 55 neoadjuvant therapy-related adverse events occurred, all graded 1–2, without affecting subsequent treatment.

**Conclusion:** For LARC patients, bevacizumab-combined neoadjuvant therapy is safe and effective. Bevacizumab combined with chemotherapy can be selected, with radiotherapy as an option based on tumor location, to increase the probability of radical resection and sphincter-preserving opportunities.

### Key words

Rectal Neoplasms; Neoadjuvant Therapy; Molecular Targeted Therapy; Bevacizumab

**CLC number:** R735.3

直肠癌是我国高发疾病,目前手术仍然是其主要治疗方式<sup>[1]</sup>,新辅助放化疗联合全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)是局部晚期直肠癌(locally advanced rectal cancer, LARC)的标准临床治疗方法<sup>[2]</sup>,新辅助治疗能够将最初不可切除的病变转化为可切除的病变,并实现R<sub>0</sub>切除,围手术期化疗也被证明可以延长LARC患者的无病生存期<sup>[3-4]</sup>。贝伐珠单抗是一种人源化单克隆IgG抗体,可通过靶向血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的所有亚型来阻止VEGF与酪氨酸激酶受体的结合<sup>[5]</sup>,抑制肿瘤脉管系统的形成并导致肿瘤血管的消退,于2004年获准用于治疗转移性结直肠癌患者,与基于氟尿嘧啶的化疗联合使用<sup>[6]</sup>,2006年6月,美国食品药品监督管理局将贝伐珠单抗用于转移性结直肠癌患者的二线治疗的批准范围扩大<sup>[7]</sup>。研究<sup>[8]</sup>表明,转移性结肠癌在化疗中加入抗VEGF单克隆抗体,可提高不可切除肝转移病患者的缓解率(response rate, RR)、手术切除率和无进展生存期。关于将贝伐珠单抗作为潜在可切除的转移性结直肠癌患者新辅助治疗的常规使用仍存在争论,这可能与高血压、血栓栓塞和出血事件、伤口愈合不良和胃肠道穿孔等不良事件有关<sup>[6,9]</sup>,虽然这些都是潜在的严重后果,但并不常见。本研究回顾性分析了行联合贝伐珠单抗的新辅助治疗的LARC病例,探讨该方法的安全性及有效性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性收集2021—2022年吉林省肿瘤医院结直肠胃腹部肿瘤外一科行联合应用贝伐珠单抗行新辅助治疗的LARC患者临床资料。纳入标准:(1)年龄≥18岁,病理诊断为直肠癌;(2)治疗前行二代测序(next-generation sequencing, NGS),RAS基因为突变型;(3)术前NGS基因测序或免疫组化检查提示为错配修复完整型(proficient mismatch repair, pMMR)或微卫星稳定型(Microsatellite stable, MSS);(4)无远处转移;(5)无严重心、肺、肝、肾功能障碍;(6)患者首次治疗前评估原发肿瘤病灶影像学评估考虑分期为T3b或T4,系膜区淋巴结病灶为N0~N2,影像学环周切缘阴性或阳性;(7)治疗方案采用以贝伐珠单抗联合的新辅助

治疗方案,包括:XELOX(奥沙利铂联合卡培滨)+贝伐珠单抗的化疗联合靶向治疗方案(化疗+贝伐珠单抗组);放疗同步XELOX联合贝伐珠单抗序贯治疗的放疗联合化疗及靶向治疗的方案(放化疗+贝伐珠单抗组)。排除标准:(1)既往接受过转移性疾病化疗;(2)既往有出血倾向或凝血功能障碍病史;(3)中枢神经系统转移的临床证据;(4)治疗前6个月内有血栓栓塞或出血事件史;(5)有临床意义的心血管疾病;(6)治疗过程中无原因的失访患者;(7)合并肠梗阻、肠穿孔、消化道出血等需要急诊手术的患者;(8)具有研究者认为不适合入选的任何其他情况。经过纳入标准及排除标准的筛选,共纳入45例接受联合贝伐珠单抗进行新辅助治疗的患者。

### 1.2 数据收集

收集在直肠癌治疗期间评估的数据,这些数据可在病历中获得。收集患者的信息包括:基础特征(年龄和性别)、疾病特征(诊断日期、肿瘤部位和分期)、接受化疗及手术治疗的数据(日期、用药剂量、变化、停药、变化原因和手术时间、手术相关的并发症发生情况、术后病理情况、肿瘤退缩情况)、贝伐珠单抗的使用模式(联合治疗方案、剂量、持续时间)、新辅助治疗影像学评估肿瘤的反应情况。安全性结局包括:与贝伐珠单抗相关的不良事件、化放疗相关的不良事件,手术相关的术后并发症。贝伐珠单抗相关不良事件作为特别关注的不良事件包括蛋白尿、高血压、出血、肠穿孔、伤口愈合不良、动脉血栓栓塞事件和可逆性后部多灶性白质脑病。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。计量资料用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )描述,比较采用 $t$ 检验;计数资料采用例数(百分比)[ $n$ (%)]描述,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者一般情况

45例患者中,化疗+贝伐珠单抗组26例(57.8%),放化疗+贝伐珠单抗组19例(42.2%)。患者平均年龄为(63.33±4.1)岁,中位年龄66(46~77)岁,其中<60岁、60~69岁、≥70岁的

分别占 35.56%、31.11% 和 33.33%。肿瘤下缘距肛门的距离分别为： $\leq 5$  cm 25 例 (55.55%)、 $>5\sim 10$  cm 17 例 (37.78%)、 $>10$  cm 3 例 (6.67%)。接受放疗的 19 例患者中所有患者肿瘤距肛缘距离均 $\leq 10$  cm，其中肿瘤下缘距肛门距离 $< 5$  cm 14 例，在患者术前评估的一般资料中，两种治疗方法只有肿瘤距离肛缘位置差异有统计学意义 ( $P=0.01$ )，这可能是因为在选择治疗方案时，低位直肠癌患者可能在放疗中获得更大的收益，因此更多的低位直肠癌患者选择了联合新辅助放疗治疗。患者术前评估中，有 28 例 (62.22%) 患者术前肠镜无法通过，在病例记载中，部分患者治疗前存在不完全性梗

阻症状，治疗初期患者应用完全肠内营养支持治疗，未发生严重的营养不良事件，也未发生术前出现急性肠梗阻症状。治疗前患者美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 评分均为 0~2 分 [0 分 34 例 (75.56%)、1~2 分 11 例 (24.44%) ]。术前影像学评估中，cT3 期 34 例 (75.56%)、cT4 期 11 例 (24.44%)、cN0 期 10 例 (22.22%)，cN1 期 15 例 (33.33%)，cN2 期 20 例 (44.45%)。影像学评估环周切缘阳性患者 21 例 (46.67%)，环周切缘阴性患者 24 例 (53.33%) (表 1)。

表 1 治疗前患者基线特征

Table 1 The baseline characteristics of patients before treatment

资料	化疗+贝伐珠单抗组(n=26)	放化疗+贝伐珠单抗组(n=19)	P
平均年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	64.19 $\pm$ 4.68	61.63 $\pm$ 9.81	0.65
性别			
男	18(69.23)	14(73.69)	0.75
女	8(30.33)	5(26.31)	
肿瘤下缘距肛门距离[cm, n(%)]			
$\leq 5$	11(42.31)	14(73.68)	0.01
$>5\sim 10$	12(46.15)	5(26.32)	
$>10$	3(11.54)	0(0.00)	
术前肠镜能否通过			
能	9(34.61)	8(42.11)	0.51
不能	17(65.38)	11(57.89)	
首诊时肿瘤分期			
T			
T3	17(65.38)	17(89.47)	0.06
T4	9(34.62)	2(10.53)	
N分期			
N0	6(23.08)	4(21.05)	0.40
N1	10(38.46)	5(26.32)	
N2	10(38.46)	10(52.63)	
ECOG 评分			
0	19(73.08)	15(78.95)	0.09
1~2	7(26.92)	4(21.05)	
影像学评估环周切缘			
阴性	16(61.54)	8(42.11)	0.20
阳性	10(38.46)	11(57.89)	

## 2.2 影像学评估新辅助治疗疗效

手术前影像学评估肿瘤的反应情况显示，在化疗+贝伐珠单抗组与放化疗+贝伐珠单抗组中，患者肿瘤部分缓解 (partial response, PR) 分别为

22 例和 18 例，疾病稳定 (stable disease, SD) 分别为 4 例和 1 例，两组中均没有患者估为肿瘤完全缓解 (complete response, CR) 和疾病进展 (progressive disease, PD)，RR 分别为 84.62% 和

94.74%，疾病控制率（disease control rate, DCR）均为100.00%（表2）。

### 2.3 肿瘤标志物变化情况

化疗+贝伐珠单抗组治疗前15例（57.7%）癌胚抗原（CEA）结果高于正常值，16例（61.5%）CA19-9高于正常值；放化疗+贝伐珠单抗组治疗

前有11例患者（57.9%）CEA结果高于正常值，13例（68.4%）患者CA19-9高于正常值。手术前，两种治疗方案患者CEA、CA19-9的指标均呈现了明显的下降趋势，手术前与治疗前相比，差异有统计学意义（均 $P<0.05$ ），尤其在初始治疗阶段，肿瘤标志物下降明显（图1）。

表2 影像学评估的疾病的反应情况

Table 2 Response of the disease evaluated by imaging

指标	化疗+贝伐珠单抗组(n=26)	放化疗+贝伐珠单抗组(n=19)	总体(n=45)
CR[n(%)]	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
PR[n(%)]	22(84.62)	18(94.74)	40(88.89)
SD[n(%)]	4(15.38)	1(5.26)	5(11.11)
PD[n(%)]	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
RR(%)	84.62	94.74	88.89
DCR(%)	100.00	100.00	100.00

注:RR=PR+CR;DCR=PR+SD+CR

Note: RR=PR+CR; DCR=PR+SD+CR

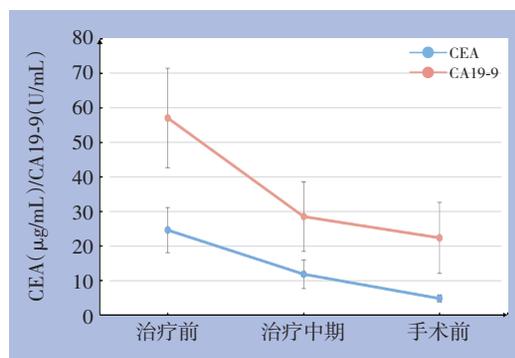
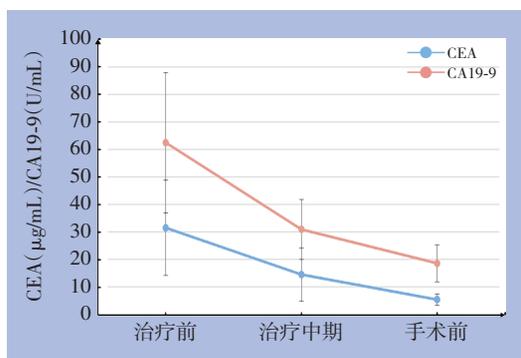


图1 治疗过程中肿瘤标志物的变化情况

Figure 1 Changes in tumor markers during treatment

### 2.4 手术及术后病理情况

化疗+贝伐珠单抗组所有患者均进行了Dixon切除+D<sub>2</sub>淋巴结清扫，其中的10例患者进行了预防性回肠造口，术后病理提示，ypT0期2例（7.69%）、ypT1期7例（26.92%）、ypT2期5例（19.23%）、ypT3期6例（23.08%）、ypT4期6例（23.08%）；ypN0期15例（57.69%）、ypN1期9例（34.62%）、ypN2期2例（7.69%）；有脉管侵犯20例（76.92%）、有神经侵犯18例（69.23%）；平均淋巴结清扫18.3枚，转移淋巴结2.1枚；肿瘤退缩分级（tumor regression grade, TRG）0级2例（7.69%）、1级8例（30.77%）、2级10例（38.46%）、3级6例（23.08%）。放化疗+贝伐珠单抗组中15例患者实施了Dixon切除+D<sub>2</sub>淋巴结清扫，2例患者实

施了Miles手术，1例患者因困难骨盆且盆腔粘连严重无法实施手术治疗，1例患者因盆底粘连严重术中探查无法切除；15例进行Dixon手术的患者均实施了预防性回肠造口手术；术后病理提示ypT0期2例（10.53%）、ypT1期6例（31.58%）、ypT2期4例（21.05%）、ypT3期3例（15.79%）、ypT4期2例（10.53%），ypN0期11例（57.89%）、ypN1期5例（26.32%）、ypN2期1例（5.26%），有脉管侵犯2例（10.53%），有神经侵犯2例（10.53%），平均淋巴结清扫数18.5枚，转移淋巴结数1.6枚，TRG分级0级2例（10.53%），1级7例（36.84%），2级6例（31.58%），3级2例（10.53%）。两组患者的手术标本显示，肿瘤上下切缘及环周切缘均为阴性，无肿瘤残留（表3）。

表3 手术及术后病理情况

Table 3 Surgical variables and postoperative pathology

项目	化疗+贝伐珠单抗组(n=26)	放化疗+贝伐珠单抗组(n=19)	总体(n=45)
手术方式[n(%)]			
Dixon手术	26(100.00)	15(78.94)	41(91.11)
Milse手术	0(0.00)	2(10.53)	2(4.44)
其他(无法手术切除)	0(0.00)	2(10.53)	2(4.44)
预防性造口手术[n(%)]			
	10(38.46)	15(78.95)	25(55.56)
术后病理T分期[n(%)]			
ypT0	2(7.69)	2(10.53)	4(8.89)
ypT1	7(26.92)	6(31.58)	13(28.89)
ypT2	5(19.23)	4(21.05)	9(20.00)
ypT3	6(23.08)	3(15.79)	9(20.00)
ypT4	6(23.08)	2(10.53)	8(17.78)
术后病理N分期[n(%)]			
ypN0	15(57.69)	11(57.89)	26(57.78)
ypN1	9(34.62)	5(26.31)	14(31.11)
ypN2	2(7.69)	1(5.26)	3(6.67)
脉管侵犯[n(%)]			
有	20(76.92)	2(10.53)	22(48.89)
无	6(23.08)	15(78.95)	21(46.67)
神经侵犯[n(%)]			
有	18(69.23)	2(10.53)	20(44.44)
无	8(30.77)	15(78.95)	23(51.11)
术后病理TRG [n(%)]			
0	2(7.69)	2(10.53)	4(8.89)
1	8(30.77)	7(36.84)	15(33.33)
2	10(38.46)	6(31.58)	16(35.56)
3	6(23.08)	2(10.53)	8(17.78)
清扫淋巴结数(枚, $\bar{x} \pm s$ )	18.3±4.9	18.5±3.9	15.8±7.3
转移淋巴结数(枚, $\bar{x} \pm s$ )	2.1±3.1	1.6±2.7	1.9±2.9

## 2.5 安全性分析

全组共有55例次经历了与贝伐珠单抗、化疗、放疗相关的不良事件,所有的不良反应评估均为1~2级,最常见的贝伐珠单抗相关不良事件是出血1例(2.22%)、高血压7例(15.56%)、蛋白尿3例(6.67%),与化疗或放疗相关的不良事件主要为白细胞减低7例(15.56%),血小板减低4例(8.89%),贫血3例(6.67%),末梢神经症状9例(20.00%),腹泻5例(11.11%),呕吐16例(35.56%)。未出现3~4级不良事件。手术相关并发症包括吻合口漏2例,经引流管引流后好

转,于术后35~45d期间拔管,拔管后患者一般状态良好;吻合口狭窄3例,均为预防性回肠造口患者,经肛门扩张治疗后好转,行还纳手术后不影响术后排便,其中新辅助放疗治疗的患者中2例患者术后出现吻合口狭窄,经过较长时间肛门扩张后好转,放疗后出现吻合口狭窄患者的扩肛周期明显长于化疗治疗的患者。术后出血2例,未出现失血性休克,经保守治疗后稳定。术后切口感染1例,为Miles手术患者出现了会阴区切口感染,经过术后2个月换药后切口愈合,腹部切口未见感染患者(表4)。

表 4 不良事件与并发症发生情况[n (%) ]

Table 4 Incidence of adverse events and complications [n(%)]

项目	化疗+贝伐珠单抗组(n=26)	放化疗+贝伐珠单抗组(n=19)	总体(n=45)
新辅助治疗相关不良事件			
高血压	3(11.54)	4(21.05)	7(15.55)
蛋白尿	2(7.69)	1(5.26)	3(6.67)
出血	1(3.85)	0(0.00)	1(2.22)
白细胞减低	4(15.38)	3(15.79)	7(15.56)
血小板减低	2(7.69)	2(10.53)	4(8.89)
贫血	2(7.69)	1(5.26)	3(6.67)
末梢神经症状	5(19.23)	4(21.05)	9(20.00)
腹泻	2(7.69)	3(15.79)	5(11.11)
呕吐	7(26.92)	9(47.37)	16(35.56)
手术相关并发症			
吻合口漏	1(3.84)	1(5.26)	2(4.44)
吻合口狭窄	1(3.84)	2(10.52)	3(6.66)
术后出血事件	1(3.85)	1(5.26)	2(4.44)
切口感染	0(0.00)	1(5.26)	1(2.22)

### 3 讨论

在结直肠癌患者中,约 20% 的患者是因为转移性结直肠癌的临床表现而就诊的,多达 50% 的局限性疾病患者会发生转移<sup>[10]</sup>。根治性切除手术仅适用于一部分病变局限的患者,姑息性全身化疗是不可切除结直肠癌最常用的治疗方式,可提高总生存期,同时维持生活质量<sup>[10-11]</sup>。新辅助放化疗联合 TME 是 LARC 的标准临床治疗方法之一<sup>[12-13]</sup>。随着抗肿瘤治疗的相关研究不断发展,新的化疗药物和生物制剂可以延长结直肠癌患者的生存期,给临床医生带来了新的挑战和机遇。贝伐珠单抗是一种靶向血管内皮生长因子受体的药物,能够通过抑制肿瘤血管的生成产生抑制效果,进而促使肿瘤血管发生退化,通过重建肿瘤细胞周围供血网络,切断肿瘤细胞所需的营养物质,抑制肿瘤细胞生长,在转移性结直肠癌中联合化疗已被证实了具有显著的疗效<sup>[14-15]</sup>,并且在 *BRAF*<sup>V600E</sup> 突变的直肠癌肝转移患者中,初始治疗采用化疗联合抗 VEGF 单抗被认为是值得考虑的选择<sup>[16]</sup>。国内的研究<sup>[17]</sup>也表明了贝伐珠单抗联合化疗进行晚期结直肠癌治疗,能够有效延长患者生存期,进一步证实该治疗方案的可行性及有效性。在直肠癌的临床治疗中,贝伐珠单抗与化疗药物联合使用,可以促进患者的敏感性,有利于提高化疗疗效,从而提高患者的总生存率<sup>[18]</sup>。有研究<sup>[19]</sup>

也得出了类似的结论,支持在直肠癌新辅助治疗中加用贝伐珠单抗具有理想的安全性,同时提高了疗效。新辅助放疗,可以获得更好的肿瘤退缩情况,提高手术根治率,增加保肛率,降低局部复发率,增加了 LARC 新辅助治疗后的手术治疗的成功率<sup>[20]</sup>,在本研究中,放化疗+贝伐珠单抗组患者术后病理完全缓解率(TRG 0 级患者)稍高于未经放疗的患者,并且随着低位直肠癌肿瘤的退缩,使得保肛成为可能,但是放疗后重度直肠前切除综合征的发生率可能升高<sup>[21-22]</sup>,肛门功能的恢复情况,是一个值得后续观察及探讨的问题。

本研究回顾性研究了应用贝伐珠单抗治疗潜在可切除的 LARC 的新辅助的治疗模式、疗效和安全性进行了分析,评估了在相对未经选择的一般临床实践人群中贝伐珠单抗联合 XELOX 方案新辅助化疗以及贝伐珠单抗联合放化同步的临床效果。结果表明在新辅助化疗或新辅助放化疗中加用贝伐珠单抗可能是 LARC 新辅助治疗的一种安全可行的术前选择,同时具有很好的疗效。

新辅助化疗及转化治疗的应用越来越多,对于潜在可切除的患者中,术前化疗的理论优势包括治疗隐匿的远处转移,增加 R<sub>0</sub> 切除率,从而降低切除术后疾病复发的风险<sup>[23]</sup>。有研究<sup>[24]</sup>表明,围手术期化疗也可以延长初始可切除直肠癌患者的无病生存期,因此,将抗 VEGF 药物用于术前的新辅助治疗及转化治疗可能将更多的不可切除或潜

在可切除的病灶转化为可切除的病灶，此外，贝伐珠单抗还有望对休眠微转移产生影响，促进肿瘤缩小和抑制血管生成<sup>[25]</sup>。在本研究中，两种新辅助治疗的方案均观察到了较高的RR和DCR。贝伐珠单抗联合XELOX方案同时进行放疗或不进行放疗的患者中，整体RR率86.67%，手术根治性切除率95.56%。同时，在肛门功能保留方面，整体保肛率91.11%，放化疗+贝伐珠单抗组中纳入了更多低位直肠癌的患者，其保肛率78.94%。同时还观察到两组CEA、CA19-9均明显降低，同样表明贝伐珠单抗联合XELOX方案（伴或不伴有放疗）治疗的方案临床疗效确切。

结直肠癌患者由于肿瘤消耗、消化吸收功能障碍等因素，营养风险或营养不良发生率高<sup>[26]</sup>，并且随着肿瘤分期的进展，营养不良情况更加严重<sup>[27]</sup>，而术前营养不良的结直肠癌患者，其术后并发症的发生率及病死率更高，住院时间也更长<sup>[26]</sup>。在本研究纳入的患者中，患者术前评估部分患者内镜无法通过肿瘤所在处的肠管，部分患者记录了排便困难的症状，这部分患者在新辅助治疗期间，通过早期应用肠内营养联合抗肿瘤支持治疗，随着肿瘤的缩退，患者的排便不完全性梗阻症状消失，患者化疗期间营养状态得到了改善，并未出现营养风险相关的不良事件，也没有出现需要改变治疗方案的梗阻症状，这说明完全肠内营养支持可以降低不完全梗阻患者治疗期间出现梗阻并发症的概率，同时还可以改善患者的营养状态，对远期恢复存在一定的作用。

安全性分析显示，贝伐珠单抗联合XELOX方案的耐受性良好。有研究<sup>[7]</sup>表明，8.9%的患者存在与贝伐珠单抗相关的3~4级不良事件，但本研究中并没有观察到3~4级的不良事件，因为考虑到患者在新辅助治疗后可能需要接受手术治疗，因此对新辅助治疗的周期设定为4个周期，在这种情况下，虽然部分患者发生了不同程度的不良反应，但是不良反分级应均为1~2级，不影响继续治疗，患者也可以耐受接下来的手术治疗，血液学不良事件的发生率与既往贝伐珠单抗联合XELOX的研究一致<sup>[28]</sup>。

贝伐珠单抗是一种有效的VEGF活性抑制剂，根据贝伐珠单抗的作用机制，可能导致出血性并发症的概率增加，可能会影响术后伤口愈合<sup>[6]</sup>，根据早期的临床数据和贝伐珠单抗的半衰期，目前

建议，为避免发生伤口愈合/出血并发症的可能性，贝伐珠单抗在择期手术前至少停用6周，大手术后至少28 d内不应重新开始，任何手术切口都应完全愈合<sup>[29]</sup>。在本研究中，在贝伐珠单抗最后1次使用后的6周左右开展手术，并没有在手术记录中看到关于术中大量出血、渗血的描述，在术后并发症中，仅观察到1例术后出血的病例，经过保守治疗后好转，并未观察到严重的并发症出现。因此本研究数据表明，通过适当的管理，术前贝伐珠单抗可以与化疗/放疗联合使用，在接受潜在可切除的直肠癌患者中，出血/伤口愈合并发症发生的风险较低。

本研究结果支持贝伐珠单抗联合标准一线化疗方案的可行性和有效性。但是，在新辅助治疗的评估方面，化疗的疗效通常根据肿瘤病灶的大小变化，采用RECIST指南1.1版评估<sup>[30]</sup>，但RECIST标准在评估抗血管生成治疗作为单一疗法或与细胞毒性药物联合治疗的疗效方面具有明显的局限性<sup>[31]</sup>，目前缺乏对贝伐珠单抗反应的生物标志物，抗血管靶向治疗对肿瘤缩小的影响很小，但会引起肿瘤坏死、空洞和出血<sup>[8]</sup>，因此传统的影像学标准并不完全适用于贝伐珠单抗等抗血管生成药物，并且标准病理检查对于评估对这种生物制剂的反应可能并不理想。

因此，对于局部晚期结直肠癌或潜在可切除的直肠癌患者，可以选择贝伐珠单抗联合XELOX方案进行化疗，同时根据肿瘤距离肛门位置进行放疗或不进行放疗，这样能提高治疗疗效，本研究没有发现较为严重的不良反应的发生，因此联合贝伐珠单抗的新辅助治疗安全性较好。然而，由于本文中纳入的患者例数较小，总体生存期和无进展生存期这些生存获益指标还需要进一步随访才能完善，后续还需要大样本、高质量的随机对照研究对LARC行联合贝伐珠单抗的新辅助治疗方案的临床疗效和安全性做进一步验证。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明：张旭负责研究设计、实施、数据统计和文章撰写；张庆、郭帅负责数据收集整理，文章撰写及修改；李木、王远发负责数据统计及整理；李泽负责研究的设计、实施、质控、文章的修改。

## 参考文献

- [1] 练磊, 兰平. 国家卫健委中国结直肠癌诊疗规范解读(2020版)——外科部分[J]. 临床外科杂志, 2021, 29(1):10-12. doi:10.3969/j.issn.1005-6483.2021.01.004.
- Lian L, Lan P. Interpretation of diagnostic and therapeutic criteria for colorectal cancer in China, national health commission (2020 edition)—surgical section[J]. Journal of Clinical Surgery, 2021, 29(1):10-12. doi:10.3969/j.issn.1005-6483.2021.01.004.
- [2] Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Rectal cancer, version 2.2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(7): 874-901. doi: 10.6004/jncn.2018.0061.
- [3] Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(5): 702-715. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00079-6.
- [4] Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2021, 22(1):29-42. doi:10.1016/S1470-2045(20)30555-6.
- [5] Lee JJ, Chu E. Sequencing of antiangiogenic agents in the treatment of metastatic colorectal cancer[J]. Clin Colorectal Cancer, 2014, 13(3):135-144. doi:10.1016/j.clcc.2014.02.001.
- [6] 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. doi:10.1056/NEJMoa032691.
- [7] Bannouna J, Phelip JM, André T, et al. Observational cohort study of patients with metastatic colorectal cancer initiating chemotherapy in combination with bevacizumab (CONCERT)[J]. Clin Colorectal Cancer, 2017, 16(2): 129-140. doi: 10.1016/j.clcc.2016.07.013.
- [8] Gruenberger T, Bridgewater JA, Chau I, et al. Randomized, phase II study of bevacizumab with mFOLFOX6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: Resectability and safety in OLIVIA[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(15\_suppl):3619. doi:10.1200/jco.2013.31.15\_suppl.3619.
- [9] Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab[J]. J Natl Cancer Inst, 2007, 99(16):1232-1239. doi:10.1093/jnci/djm086.
- [10] Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2023, 34(1): 10-32. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.003.
- [11] Messersmith WA. NCCN guidelines updates: management of metastatic colorectal cancer[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2019, 17(5.5):599-601. doi:10.6004/jncn.2019.5014.
- [12] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(2): 93-99. doi: 10.3322/caac.21388.
- [13] 段嘉宇, 唐瑗玲, 古诗渊, 等. 结直肠癌治疗研究进展[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2024, 31(5):523-529. doi:10.7507/1007-9424.202404039.
- Duan JY, Tang YL, Gu SY, et al. Advances in the treatment of colorectal cancer[J]. Chinese Journal of Bases and Clinics in General Surgery, 2024, 31(5): 523-529. doi: 10.7507/1007-9424.202404039.
- [14] 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. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0249.
- [15] 曾国威. 贝伐珠单抗联合化疗在结直肠癌靶向治疗中的临床应用观察[J]. 临床普外科电子杂志, 2024, 12(2):47-51. doi:10.3969/j.issn.2095-5308.2024.02.011.
- Zeng GW. Clinical application of bevacizumab combined with chemotherapy in targeted treatment of colorectal cancer[J]. Journal of General Surgery for Clinicians:Electronic Version, 2024, 12(2): 47-51. doi:10.3969/j.issn.2095-5308.2024.02.011.
- [16] 中国医师协会外科医师分会, 中华医学会外科分会胃肠外科学组, 中华医学会外科分会结直肠外科学组, 等. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2023版)[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(1):1-29. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.01.001.
- Chinese College of Surgeons, Chinese Medical Doctor Association, Chinese Society of Gastrointestinal Surgery, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association, Chinese Society of Colorectal Surgery, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association, et al. Chinese guidelines for the diagnosis and comprehensive treatment of colorectal liver metastases(2023 edition)[J]. China Journal of General Surgery, 2023, 32(1): 1-29. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.01.001.
- [17] 周柳旦. 贝伐珠单抗联合伊立替康治疗晚期结直肠癌的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(6): 1-3. doi: 10.15887/j.

- cnki.13-1389/r.2021.06.001.
- Zhou LD. Clinical efficacy of bevacizumab combined with irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2021, 14(6): 1-3. doi:10.15887/j.cnki.13-1389/r.2021.06.001.
- [18] Nakayama I, Hirota T, Shinozaki E. BRAF mutation in colorectal cancers: from prognostic marker to targetable mutation[J]. Cancers, 2020, 12(11):3236. doi:10.3390/cancers12113236.
- [19] Schrag D, Weiser MR, Goodman KA, et al. Neoadjuvant chemotherapy without routine use of radiation therapy for patients with locally advanced rectal cancer: a pilot trial[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(6):513-518. doi:10.1200/JCO.2013.51.7904.
- [20] 刘清安, 肖泽民, 刘晓华, 等. 新辅助化疗结合三维适形放疗在晚期不可手术切除直肠癌转化治疗中的应用[J]. 中国普通外科杂志, 2016, 25(2): 271-275. doi: 10.3978/j. issn. 1005-6947.2016.02.019.
- Liu QA, Xiao ZM, Liu XH, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus three-dimensional conformal radiation in conversion therapy for unresectable advanced rectal cancer[J]. China Journal of General Surgery, 2016, 25(2): 271-275. doi: 10.3978/j. issn. 1005-6947.2016.02.019.
- [21] Xu JM, Tang B, Li TY, et al. Robotic colorectal cancer surgery in China: a nationwide retrospective observational study[J]. Surg Endosc, 2021, 35(12): 6591-6603. doi: 10.1007/s00464-020-08157-4.
- [22] He S, Zhang J, Wang R, et al. Impact of long-course neoadjuvant radiation on postoperative low anterior resection syndrome and stoma status in rectal cancer: long-term functional follow-up of a randomized clinical trial[J]. BJS Open, 2022, 6(6): zrac127. doi: 10.1093/bjsopen/zrac127.
- [23] Leichman L. Neoadjuvant chemotherapy for disseminated colorectal cancer: changing the paradigm[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(24):3817-3818. doi:10.1200/JCO.2006.07.2546.
- [24] Arita J, Ono Y, Takahashi M, et al. Usefulness of contrast-enhanced intraoperative ultrasound in identifying disappearing liver metastases from colorectal carcinoma after chemotherapy[J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(Suppl 3):S390-S397. doi:10.1245/s10434-014-3576-y.
- [25] Tobelem G. VEGF: a key therapeutic target for the treatment of cancer-insights into its role and pharmacological inhibition[J]. Target Oncol, 2007, 2(3): 153-164. doi: 10.1007/s11523-007-0051-8.
- [26] 刘承宇, 杨鑫, 崔红元, 等. 结直肠癌患者GLIM标准下的营养不良对临床结局的影响[J]. 中华临床营养杂志, 2020, 28(6):340-345. doi:10.3760/cma.j.cn115822-20201217-00275.
- Liu CY, Yang X, Cui HY, et al. Effects of malnutrition as defined by GLIM criteria on clinical outcomes in patients with colorectal cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Nutrition, 2020, 28(6):340-345. doi:10.3760/cma.j.cn115822-20201217-00275.
- [27] 李益萍, 俞雅芬, 谢浩芬, 等. 不同分期胃肠道恶性肿瘤患者应用GLIM诊断营养不良的患病率横断面调查研究[J]. 中华临床营养杂志, 2020, 28(5): 297-302. doi: 10.3760/cma. j. cn115822-20201021-00230.
- Li YP, Yu YF, Xie HF, et al. A cross-sectional survey of malnutrition prevalence as per GLIM criteria in patients with gastrointestinal malignancies at different stages[J]. Chinese Journal of Clinical Nutrition, 2020, 28(5): 297-302. doi: 10.3760/cma. j. cn115822-20201021-00230.
- [28] Tamandl D, Gruenberger B, Herberger B, et al. Selective resection of colorectal liver metastases[J]. Eur J Surg Oncol, 2007, 33(2): 174-182. doi:10.1016/j.ejso.2006.09.008.
- [29] van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases[J]. Eur J Cancer, 2006, 42(14):2212-2221. doi: 10.1016/j.ejca.2006.04.012.
- [30] Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P, et al. Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases[J]. JAMA, 2009, 302(21): 2338-2344. doi:10.1001/jama.2009.1755.
- [31] Dede K, Salamon F, Landherr L, et al. Pathologic Assessment of Response to Chemotherapy in Colorectal Cancer Liver Metastases after Hepatic Resection: Which Method to Use? [J]. Pathol Oncol Res, 2015, 21(1):173-179. doi: 10.1007/s12253-014-9803-9.

( 本文编辑 宋涛 )

本文引用格式:张旭,张庆,郭帅,等.联合贝伐珠单抗的新辅助治疗对局部晚期直肠癌的疗效与安全性分析[J].中国普通外科杂志,2024,33(10):1623-1632. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.10.009

Cite this article as: Zhang X, Zhang Q, Guo S, et al. Analysis of efficacy and safety of neoadjuvant therapy combined with bevacizumab for locally advanced rectal cancer[J]. Chin J Gen Surg, 2024, 33(10):1623-1632. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.10.009