

# Clinical Research Progress of Bevacizumab Targeted Therapy for Colorectal Cancer

Xianglian Wu

Ba Lin Zuo Qi Yi Yuan, Baarin Left Banner, Inner Mongolia, 025450, China

## Abstract

Molecular targeted therapy is currently the most effective method for the treatment of colorectal cancer. With the wide application of molecular targeted therapy, people began to focus on bevacizumab in the treatment of colorectal cancer, and in recent years, it was found that the targeted therapy of bevacizumab can better treat colorectal cancer, so it has become the main drug in the treatment of colorectal cancer. In order to better use this drug, this paper analyzed the specific effects of bevacizumab in targeted treatment of colorectal cancer, discussed its mechanism of action and application principle, and discussed its clinical application.

## Keywords

bevacizumab; targeted therapy; colorectal cancer; clinical research

## 贝伐单抗靶向治疗结直肠癌的临床研究进展

吴香莲

巴林左旗医院, 中国·内蒙古, 巴林左旗 025450

## 摘要

分子靶向治疗是目前治疗结直肠癌的最有效的方法。随着分子靶向治疗方法的广泛应用, 在结直肠癌的治疗中人们开始将焦点转向贝伐单抗, 而且在近几年的临床应用中发现通过贝伐单抗靶向治疗可以较好的治疗结直肠癌, 所以其也成为目前在治疗结直肠癌中的主要药物。为了能够更好地应用这一药品, 论文针对贝伐单抗靶向治疗结直肠癌的具体效果进行分析, 探讨其作用机制和应用原理, 并对其临床应用进行探讨。

## 关键词

贝伐单抗; 靶向治疗; 结直肠癌; 临床研究

## 1 引言

随着时代的发展, 现阶段的医学上有针对癌症治疗的大量研究, 而对于结直肠癌这种消化道的恶性肿瘤来说, 其在发病时会给病人带来巨大的痛苦。根据统计可以得到, 男性患有结直肠癌的概率是女性的两倍左右。从当前中国对于结直肠癌的研究来看, 随着人们生活水平的提高, 结直肠癌的发病率直线升高, 是目前中国发病率最高的恶性肿瘤之一。目前, 在临床上大多都应用贝伐单抗靶向治疗的方式来辅助结直肠癌的化疗过程, 论文以此为核心来探讨具体的研究进展。

**【作者简介】** 吴香莲 (1988-), 本科学历, 现任职于内蒙古自治区巴林左旗医院, 从事结直肠癌化疗、分子靶向治疗等研究。

## 2 VEGF 和血管形成机制

所谓 VEGF, 实际上就是血管内皮生长因子, 其分子质量大约在 45kDa, 是一类通二聚体糖蛋白。在人体内, VEGF 的主要作用就在于对病理性血管的形成进行刺激, 其主要结构就是以胞外区、跨膜区和胞内区三个部分组成。其中, 胞外区主要是免疫球蛋白样的结合域, 而胞内区则主要是含络氨酸激酶域和 ATP 结合位点。具体来说, VEGF 这种生长因子主要是利用血管内皮细胞上具有较强亲和力的络氨酸激酶受体进行反应, 是针对 Flk-1 和 KDR/Flk-1 两种受体来相互作用, 达到对血管生成的有效调节。而在临床上, VEGF 实际上是一种非常有效的血管渗透剂, 作为内皮细胞特异性有丝分裂原, 其可以促进内皮细胞的增殖和迁移, 帮助血管的重新构建。通过 VEGF-1、VEGF-2、VEGF-3 三种生长因子的作用, 可以分别促进内皮细胞迁移、增殖和淋巴管内皮

细胞的增殖,所以说在临床上 VEGF 有着十分重要的作用。在临床治疗过程中, VEGF 的表达能力实际上是与肿瘤组织的情况有着紧密的联系,肿瘤组织的血管化程度越高、恶性程度越高,其表达能力也就越强,在内皮细胞上增加小口使得血管能够具有更高的通透性。在具有更高通透性的血管下,血浆蛋白将有效的渗透出血管外,并在血管外形成相应的纤维蛋白,这种纤维蛋白形成的结构网络可以为肿瘤的生长提供基础。因此,在上述的原理下, VEGF 的表达程度是结直肠癌的重要特征要素,而通过临床研究可以发现在 VEGF 高表达水平下,疾病的复发率也会相应提高<sup>[1]</sup>。

### 3 贝伐单抗的治疗机理

贝伐单抗实际上就是一种靶向 VEGF 的抗体,属于 IgG1 型单克隆抗体,其是通过大部分的人源结构和少部分鼠源结构组成的一种分子量在 149kDa 的物质。在结直肠癌的化疗过程中,贝伐单抗通过与 VEGF 的有效结合来达到对 VEGF、VEGF-1、VEGF-2 的选择性抑制,进而更好地抑制在肿瘤内部血管的形成,这也就使得肿瘤无法更好的传送营养物质,继而停止生长,达到临床效果。

实际上,在医学上对于贝伐单抗的作用机理依然处于一个较为模糊的状态,在医学中大多认为贝伐单抗是与 VEGF 直接接触而产生的作用来达到抑制血管形成的目的。经过大量的临床研究可以显示,贝伐单抗这种药物将肿瘤的血管系统正常化,使得药物、营养物质、氧气等能够有效地被传送到肿瘤细胞内部,达到靶向治疗的效果。通过贝伐单抗的治疗可以有效抑制癌症的蔓延,使得患者能够具有更加稳定的病情。

就现阶段的研究来看,贝伐单抗应该就是将 VEGF 进行中和,并且阻断 VEGF 的信号传导,使得血管内皮细胞能够停止增殖和迁移,并且有效减少内皮细胞的通透性,减少血浆蛋白的溢出,也阻止了一氧化氮的产生。当然,现阶段还缺乏十分肯定的研究成果来证明贝伐单抗在靶向作用过程中是否会导致细胞毒性或者是补体介导的细胞毒性,所以贝伐单抗和 VEGF 的结合是目前医学界的主流说法<sup>[2]</sup>。

### 4 贝伐单抗的辅助治疗效果

#### 4.1 一线化疗

一线化疗在癌症治疗中主要是指通过一些常规性的手段

和较为有效、成本较低的方法进行化疗。目前,在结直肠癌的一线化疗方案中大多都采取 5-氟尿嘧啶/甲酰四氢叶酸和贝伐单抗的联合治疗方案,通过临床研究可以发现这种方案的治疗效果要远优于这三种药物单独使用的效果,并且在 5-氟尿嘧啶/甲酰四氢叶酸/贝伐单抗 5mg/kg 的贝伐单抗治疗效果最好。在临床上也可以使用贝伐单抗联合伊立替康/5-氟尿嘧啶/甲酰四氢叶酸来进行治疗。在临床显示,贝伐单抗在一线化疗中有着非常好的效果,并且长期使用贝伐单抗是具有较好的效果的,患者在延长生命周期内也并没有什么异常的生理状态<sup>[3]</sup>。

#### 4.2 二线化疗

现阶段,有研究表明表皮生长因子受体通路和 VEGF 之前的通路有交叉的情况发生,而这就意味着通过贝伐单抗和西妥昔单抗的联合应用在理论上是有一定的效果的。曾经有实验中指出,患者在接受贝伐单抗时自身的死亡率可降低 26%,总生存期提升 17%。而贝伐单抗和西妥昔单抗的联合疗效依然可以共同对抗转移性直肠癌的治理,在治理之后患者得到了显著的病情改善。针对贝伐单抗和西妥昔单抗的联合疗效进行研究可以发现,两者的联用并没有后协同的毒性,通过贝伐单抗和西妥昔单抗与伊立替康联合治疗的效果也更加显著。

#### 4.3 三线化疗

由于在一线化疗的研究中,通过伊立替康和奥沙利铂的联合使用方案并不具备较好的效果,现阶段有研究表明将伊立替康与奥沙利铂为基础,在其使用后再行使用 5-氟尿嘧啶/甲酰四氢叶酸联合贝伐单抗可以达到非常好的疗效,这也进一步印证了贝伐单抗的单体活性和安全性非常高,其可以有效地针对大部分结直肠癌的生长进行抑制。结直肠癌患者在临床上缺乏合适的治疗药物时,就可以使用贝伐单抗来代替。贝伐单抗的常见毒性为轻度高血压以及轻度蛋白尿,采用该种手段辅助患者进行病情控制会使得其生存周小于 24 周,阻碍大部分直肠癌的生长,为并未做替代治疗的患者带来临床益处。

### 5 贝伐单抗的缺陷和需要解决的问题

#### 5.1 贝伐单抗的缺陷

贝伐单抗的作用机理与其他的化疗药物还存在较大的区别,其在使用过程中并不会产生典型的细胞毒性制剂相关的

毒性作用,也并不会加重对于化疗的毒性。所以,根据这个层面上看,贝伐单抗似乎没有毒性,但是实际上贝伐单抗在治疗的过程中会产生一定的高血压、蛋白尿、动脉血栓形成,影响创伤愈合,引发出血、胃肠道穿孔等并发症,然而这些并发症的发生的过程中一般都为轻度或者是中度,可以通过采取常规措施来控制,所以在临床作为辅助药物应用完全可以达到相应需求。

## 5.2 贝伐单抗需要解决的问题

首先,贝伐单抗在一线化疗和二线化疗中其更加偏向于一线化疗,所以如何在二线化疗中达到与一线化疗相似的效果也是目前需要考虑的问题。同时,人们也在考虑如何能够将贝伐单抗应用于对其他肿瘤的化疗中。

其次,在一线方案中如果贝伐单抗失败,是否可以将其应用于二线化疗方案,虽然有研究表明即使一线并没有使用贝伐单抗,二线还是依然可以使用,但是依旧要采集大量的试验数据对其进行论证与证明。

最后,不同肿瘤的化疗中,如何能够确保贝伐单抗的剂量符合要求,也就是说如何能够根据不同肿瘤的差异来选择贝伐单抗的剂量和频率,这也是目前医学方面需要着重解决

的问题<sup>[4]</sup>。

## 6 结语

综上所述,论文探讨了关于贝伐单抗靶向治疗结直肠癌的研究进展,阐述了 VEGF 的作用机制和血管形成机制,并探讨了贝伐单抗的治疗机制与一、二、三线的化疗方案,最后提出在贝伐单抗使用中的几点难题。笔者相信在未来医学技术更加发达的背景下,这些关于贝伐单抗的临床问题将迎刃而解。

## 参考文献

- [1] 罗聪,岑舒怡,丁国军,等. 结直肠黏液性腺癌:临床病理及治疗选择 [J]. 癌症,2020,39(06):233-247.
- [2] 曹再华. 转移性结直肠癌患者临床特征及 FOLFIRI-B 疗法的临床治疗效果研究 [D]. 济南:山东大学,2016.
- [3] 朱磊林,陈健,王刚,等. 探讨贝伐单抗治疗转移性结直肠癌患者血清 VEGF 水平与疗效的关系 [J]. 安徽医药,2014,18(08):1572-1574.
- [4] 朱磊林. 探讨贝伐单抗治疗转移性结直肠癌患者血清 VEGF 水平与疗效的关系 [D]. 合肥:安徽医科大学,2014.