

重组人血管内皮抑素联合西妥昔单抗和 FOLFIRI 方案治疗晚期结直肠癌的临床研究

彭晓辉

天津市公安医院, 天津 300041

摘要: **目的** 探讨重组人血管内皮抑制素注射液联合西妥昔单抗注射液和 FOLFIRI 方案治疗晚期结直肠癌的临床疗效。**方法** 选取 2014 年 3 月—2016 年 3 月天津市公安医院收治的晚期结直肠癌化疗患者的 80 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 40 例。对照组静脉滴注西妥昔单抗注射液, 首次剂量 400 mg/m^2 , 维持剂量 250 mg/m^2 ; 并在西妥昔单抗治疗结束后 60 min 开始进行 FOLFIRI 方案: 治疗第 1 天静脉滴注盐酸伊立替康注射液, 180 mg/m^2 加入到生理盐水 250 mL 中; 治疗第 1、2 天静脉滴注亚叶酸钙注射液, 200 mg/m^2 加入到生理盐水 250 mL 中; 治疗第 1 天静脉推注氟尿嘧啶注射液, 400 mg/m^2 , 然后 2400 mg/m^2 持续静脉泵入。治疗组在对照组基础上静脉滴注重组人血管内皮抑制素注射液, 15 mg 加入到生理盐水 500 mL 中, 连续治疗 10 d。两组患者均以 2 周为 1 个疗程, 治疗 4 个疗程。观察两组的临床疗效, 比较两组的免疫功能和肿瘤标志物水平情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的客观反应率 (ORR) 分别为 45.0%、67.5%, 疾病控制率 (DCR) 分别为 85.0%、92.5%, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组 CD^{4+} 、 $\text{CD}^{4+}/\text{CD}^{8+}$ 均显著升高, 而 CD^{8+} 均显著下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 199 (CA199) 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的下降程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组无进展生存期 (PFS)、总生存期 (OS) 和不良反应发生率比较差异无统计学意义。**结论** 重组人血管内皮抑制素注射液联合西妥昔单抗注射液和 FOLFIRI 方案治疗晚期结直肠癌具有较好的临床疗效, 可改善免疫功能, 降低肿瘤标志物水平, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 重组人血管内皮抑制素注射液; 西妥昔单抗注射液; 盐酸伊立替康注射液; 亚叶酸钙注射液; 氟尿嘧啶注射液; 晚期结直肠癌; CD^{4+} ; CD^{8+} ; $\text{CD}^{4+}/\text{CD}^{8+}$; 癌胚抗原; 糖类抗原 199

中图分类号: R979.1

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2017)03-0509-05

DOI:10.7501/j.issn.1674-5515.2017.03.036

Clinical study on recombinant human endostatin combined with cetuximab and FOLFIRI chemotherapy in treatment of advanced colorectal cancer

PENG Xiao-hui

Tianjin Public Security Hospital, Tianjin 300041, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical effect of Recombinant Human Endostatin Injection combined with Cetuximab Solution for infusion and FOLFIRI chemotherapy in treatment of advanced colorectal cancer. **Methods** Patients (80 cases) with advanced colorectal cancer in Tianjin Public Security Hospital from March 2014 to March 2016 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 40 cases. Patients in the control group were iv administered with Cetuximab Solution for infusion, the first dose of 400 mg/m^2 , maintenance dose of 250 mg/m^2 , once daily. The FOLFIRI chemotherapy started after the end of cetuximab treatment for 60 min. Patients in the control group were iv administered with Irinotecan Hydrochloride Injection in the first day treatment, 180 mg/m^2 added into normal saline 250 mL; and were iv administered with Calcium Folate Injection in the first and second day treatment, 200 mg/m^2 added into normal saline 250 mL. In the same time, they were also iv administered with Fluorouracil Injection in the first day treatment, 400 mg/m^2 , then 2400 mg/m^2 continuous intravenous infusion. Patients in the treatment group were iv administered with Recombinant Human Endostatin Injection on the basis of the control group,

收稿日期: 2016-12-27

作者简介: 彭晓辉 (1967—), 男, 本科, 研究方向为肛肠外科。Tel: 13752333379 E-mail: happy-xueyu@163.com

15 mg added into normal saline 500 mL, continuous treatment of 10 d. Patients in two groups were treated for 4 courses, 2 weeks as one course. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and immune function and tumor marker levels in two groups were compared. **Results** After treatment, the ORR in the control and treatment groups were 45.0% and 67.5%, respectively, and the DCR in the control and treatment groups were 85.0% and 92.5%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, CD^{4+} and CD^{4+}/CD^{8+} in two groups were significantly increased, but the CD^{8+} in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, CEA and CA199 levels in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the observational indexes in the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). There were no difference of PFS, OS and adverse reaction rates between two groups. **Conclusion** Recombinant Human Endostatin Injection combined with Cetuximab Solution for infusion and FOLFIRI chemotherapy has clinical curative effect in treatment of advanced colorectal cancer, can improve immune function, and decrease tumor marker levels, which has a certain clinical application value.

Key words: Recombinant Human Endostatin Injection; Cetuximab Solution for infusion; Irinotecan Hydrochloride Injection; Calcium Folate Injection; Fluorouracil Injection; advanced colorectal cancer; CD^{4+} ; CD^{8+} ; CD^{4+}/CD^{8+} ; CEA; CA199

结直肠癌在恶性肿瘤发病率和死亡率中位居第 3~6 位^[1], 对于晚期结直肠癌患者, 已不具有手术根治机会, 多采用化疗方式进行治疗。西妥昔单抗是 2006 年我国批准上市的用于晚期转移性结直肠癌的治疗药物, 是以表皮生长因子受体 (EGFR) 为特异性靶点的单克隆抗体, 临床研究证实西妥昔单抗联用其他化疗药物治疗晚期大肠癌具有显著疗效^[2-3]。FOLFIRI 化疗方案是结直肠癌患者可选用的治疗方案^[4], 可延长患者生存期, 但疗效有限, 因此临床一直致力于探索更有效的化疗方案。重组人血管内皮抑素是一种新型重组人血管内皮抑制药物, 能够抑制肿瘤血管内皮细胞的增殖和迁移, 抑制肿瘤新生血管形成, 从而达到抑制肿瘤细胞生长的作用, 且其本身无细胞毒效应, 近年来被用于肿瘤化疗方案中^[5]。本研究将重组人血管内皮抑素应用于晚期结直肠癌患者的化疗方案中, 并联合西妥昔单抗和 FOLFIRI 方案, 探讨该方案的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 3 月—2016 年 3 月天津市公安医院收治的晚期结直肠癌化疗患者的 80 例作为研究对象, 其中结肠癌 51 例, 直肠癌 29 例, 均经病理组织学或细胞学确诊。其中男 46 例, 女 34 例; 年龄 37~69 岁, 平均年龄 (42.6 ± 8.1) 岁; 病程 3~7 年, 平均病程 (4.3 ± 1.9) 年; 病理类型: 中高分化腺癌 53 例, 低分化腺癌 21 例, 黏液腺癌 6 例。本研究通过本院伦理委员会审批, 全部受试者均签署知情同意书。

入选标准: 全部患者在接受本化疗方案前均无肠梗阻、肠道功能紊乱、肠道炎性疾病等, 无其他重要脏器功能障碍, 卡氏 (KPS) 评分 ≥ 70 分, 预计生存期 ≥ 3 个月。

排除标准: 排除伴有严重心、脑、肝、肾等重要器官疾病的患者; 排除合并有肠道炎性疾病、肠梗阻或肠功能紊乱等疾病的患者; 排除对化疗药物过敏的患者。

1.2 分组与治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组, 每组各 40 例。其中对照组男 21 例, 女 19 例; 年龄 39~69 岁, 平均年龄 (43.5 ± 8.7) 岁; 病程 4~7 年, 平均病程 (4.1 ± 1.2) 年。治疗组男 25 例, 女 15 例; 年龄 37~66 岁, 平均年龄 (40.3 ± 7.6) 岁; 病程 3~6 年, 平均病程 (4.7 ± 1.6) 年。两组患者的年龄、性别/病程等一般资料相比差异无显著性, 具有可比性。

所有患者在使用前 30 min 均肌肉注射盐酸苯海拉明注射液 40 mg、静脉推注地塞米松磷酸钠注射液 10 mg, 进行化疗方案的同时均进行止吐、保护胃肠道等对症治疗。对照组静脉滴注西妥昔单抗注射液 (德国默克公司生产, 规格 50 mL : 100 mg, 产品批号 152256), 首次剂量 400 mg/m^2 , 维持剂量 250 mg/m^2 ; 并在西妥昔单抗治疗结束后 60 min 开始进行 FOLFIRI 方案: 治疗第 1 天静脉滴注盐酸伊立替康注射液 (澳大利亚辉瑞制药有限公司生产, 规格 2 mL : 40 mg, 产品批号 01167235), 180 mg/m^2 加入到生理盐水 250 mL 中; 治疗第 1、2 天静脉滴注亚叶酸钙注射液 (江苏恒瑞医药股份有限公司生

产,规格 10 mL:0.1 g,产品批号 20141213),200 mg/m²加入到生理盐水 250 mL 中;治疗第 1 天静脉推注氟尿嘧啶注射液(上海旭东海普药业有限公司生产,规格 10 mL:0.25 g,产品批号 FA151109)400 mg/m²,然后 2 400 mg/m²持续静脉泵入。治疗组在对照组基础上静脉滴注重组人血管内皮抑制素注射液(山东先声麦得津生物制药有限公司生产,规格 3 mL:15 mg,产品批号 201402006),15 mg 加入到生理盐水 500 mL 中,连续治疗 10 d。两组患者均以 2 周为 1 个疗程,治疗 4 个疗程。

1.3 临床疗效评价标准

应用电子计算机断层扫描(CT)或核磁共振成像(MRI)影像学检查肿瘤病灶,根据实体瘤疗效评价标准(RECIST)评估临床疗效^[6],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。CR 指已有病灶消失并最少保持 4 周;PR 指肿瘤最大单径之和减少 30%,并最少保持 4 周;PD 指肿瘤最大单径之和增加 20%或出现新病灶,SD 指介于部分缓解和进展标准之间的患者。

客观反应率(ORR)=(CR+PR)/总例数

疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/总例数

1.4 观察指标

分别于治疗前后应用流式细胞仪检测两组患者血清 CD⁴⁺、CD⁸⁺细胞水平,并计算 CD⁴⁺/CD⁸⁺。采用电化学发光法检测两组患者肿瘤标志物癌胚抗原

(CEA)和糖类抗原 199(CA199)水平。

所有患者随访时间 7~32 个月,观察两组无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)。

1.5 不良反应观察

观察两组患者治疗过程中皮疹、胃肠道反应、白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少等不良反应发生的情况。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件处理数据,计量资料数据终值以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间差异分析采用 *t* 检验,治疗前后的比较采用配对 *t* 检验。两组计数资料间率的比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组 CR 为 7 例,PR 为 11 例,SD 为 16 例,ORR 为 45.0%,DCR 为 85.0%;治疗组 CR 为 9 例,PR 为 18 例,SD 为 10 例,ORR 为 67.5%,DCR 为 92.5%,两组 ORR 和 DCR 比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组免疫功能比较

治疗后,两组 CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺均显著升高,而 CD⁸⁺均显著下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	DCR/%
对照	40	7	11	16	6	45.0	85.0
治疗	40	9	18	10	3	67.5*	92.5*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

Table 2 Comparison on immune function between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	观察时间	CD ⁴⁺ /%	CD ⁸⁺ /%	CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺ /%
对照	治疗前	49.36 ± 9.77	36.75 ± 6.86	1.10 ± 0.36
	治疗后	51.26 ± 6.38*	34.19 ± 8.73*	1.45 ± 0.27*
治疗	治疗前	47.65 ± 8.23	35.46 ± 7.25	1.13 ± 0.23
	治疗后	56.27 ± 7.37*▲	28.63 ± 6.91*▲	1.72 ± 0.34*▲

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

2.3 两组肿瘤标志物水平比较

治疗后, 两组 CEA、CA199 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的下降程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 两组肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

Table 3 Comparison on tumor marker levels between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 40$)

组别	观察时间	CEA/(ng·mL ⁻¹)	CA199/(U·mL ⁻¹)
对照	治疗前	775.29 ± 22.79	326.96 ± 16.95
	治疗后	336.91 ± 16.23*	165.93 ± 12.28*
治疗	治疗前	786.25 ± 21.36	335.65 ± 17.28
	治疗后	217.25 ± 18.56*▲	76.39 ± 13.27*▲

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

2.4 两组生存期比较

经随访, 对照组 PFS 为 9.2 个月, OS 为 21.7 个月; 治疗组 PFS 为 9.6 个月, OS 为 23.7 个月, 两组 PFS、OS 比较差异无统计学意义。

2.5 两组不良反应比较

在治疗过程中, 对照组发生皮疹 3 例, 胃肠道反应 3 例, 白细胞减少 2 例, 中性粒细胞减少 1 例, 血小板减少 1 例, 不良反应发生率为 25.0%; 治疗组发生皮疹 2 例, 胃肠道反应 3 例, 白细胞减少 1 例, 中性粒细胞减少 2 例, 血小板减少 1 例, 不良反应发生率为 22.5%。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。

3 讨论

重组人血管内皮抑素是由我国基于内皮抑素研制成的抗血管形成药物^[7], 可以阻碍血管内皮生长因子抗体与配体结合, 从而阻断其生物学效应, 抑制肿瘤血管内皮细胞的生长和增殖, 进而抑制肿瘤血管生成。此外, 重组人血管内皮抑素通过竞争性抑制其他配体与 EGFR 结合, 抑制下游信号通路的激活, 促进肿瘤细胞凋亡^[8]。研究显示, 在结直肠癌或肾癌患者中观察到停用抗血管生成药物后, 部分肿瘤会反弹性增长^[9-10]。血管内皮细胞具有遗传性、稳定性和低突变性的特点, 因此直接对抗肿瘤的血管内皮细胞生成药物, 效果较好, 且抗药性较少出现^[11]。Boehm 等^[12]研究结果显示, 重组血管内皮抑素能诱导肿瘤细胞进入休眠期, 停药后无肿瘤

迅速增长的现象, 因此提示重组血管内皮抑素与西妥昔单抗联合化疗可能比西妥昔单抗联合化疗疗效更好。

本研究比较了两组治疗前后, CD⁴⁺、CD⁸⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺水平的变化, 通过观察该指标的变化, 从而反映出本研究所应用的化疗方案对患者免疫功能的影响。CEA 和 CA199 作为肿瘤抗原标志物, 其异常表达多见于消化道肿瘤、肝脏肿瘤等, 对于肿瘤治疗的疗效的判断和病情进展具有重要的临床意义。本研究结果显示, 4 个疗程的化疗后, 治疗组 ORR、DCR 显著高于对照组, 且治疗组 CEA、CA199 水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组 CD⁴⁺、CD⁴⁺/CD⁸⁺水平较治疗前显著升高, 且显著高于对照组, CD⁸⁺水平较治疗前显著下降, 且显著低于对照组 ($P < 0.05$)。提示重组人血管内皮抑素联合化疗药物能起到协同作用, 用于治疗晚期结直肠癌疗效较好, 可改善患者免疫功能, 与相关研究报道相似^[13]。

西妥昔单抗的主要不良反应表现在皮肤等反应, 常表现为痤疮样皮疹, 多发于颜面部、上胸部和背部亦可见, 四肢出现皮疹较少, 常在给药后 1~2 周出现, 胃肠道反应也较为常见, 多为轻度, 对症治疗后均可缓解。治疗组联合应用重组人血管内皮抑素, 不良反应的发生率与对照组相比, 差异无显著性, 提示重组人血管内皮抑素未显著增加患者的不良反应, 安全性良好。

综上所述, 重组人血管内皮抑素联合西妥昔单抗和 FOLFIRI 方案治疗晚期结直肠癌具有较好的临床疗效, 可改善免疫功能, 降低肿瘤标志物水平, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] Siegel R, Ma J, Zou Z, *et al.* Cancer statistics, 2014 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(1): 9-29.
- [2] Ye L C, Liu T S, Ren L, *et al.* Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS Wild-Type unresectable colorectal Liver-Limited metastases [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(16): 1931-1938.
- [3] Mansmann U R, Sartorius U, Laubender R P, *et al.* Deepness of response: a quantitative analysis of its impact on post-progression survival time after first-line treatment in patients with mCRC [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(suppl 4): 427.
- [4] Lièvre A, Samalin E, Mitry E, *et al.* Bevacizumab plus FOLFIRI or FOLFOX in chemotherapy-refractory patients

- with metastatic colorectal cancer: a retrospective study [J]. *BMC Cancer*, 2009, 9(1): 1-7.
- [5] 刘秀峰, 秦叔逵. 重组人血管内皮抑素临床应用和研究的新进展 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(10): 951-957.
- [6] Gronlund B, Høgdall C, Hilden J, *et al.* Should CA-125 response criteria be preferred to response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) for prognostication during second-line chemotherapy of ovarian carcinoma? [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(20): 4051-4058.
- [7] Ling Y, Yang Y, Lu N, *et al.* Endostar, a novel recombinant human endostatin, exerts antiangiogenic effect via blocking VEGF-induced tyrosine phosphorylation of KDR/Flk-1 of endothelial cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 361(1): 79-84.
- [8] 刘江秋, 李忠义, 陈林生, 等. 重组人血管内皮抑制素抗肿瘤效应的应用研究 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2001, 17(1): 63-64.
- [9] Cacheux W, Boissarie T, Staudacher L, *et al.* Reversible tumor growth acceleration following bevacizumab interruption in metastatic colorectal cancer patients scheduled for surgery [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(9): 1659-1661.
- [10] Morse M A, Chaudhry A, Gabitzsch E S, *et al.* Novel adenoviral vector induces T-cell responses despite anti-adenoviral neutralizing antibodies in colorectal cancer patients [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62(8): 1293-1301.
- [11] Miyazaki S, Kikuchi H, Iino I, *et al.* Anti-VEGF antibody therapy induces tumor hypoxia and stanniocalcin 2 expression and potentiates growth of human colon cancer xenografts [J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(2): 295-307.
- [12] Boehm T, Folkman J, Browder T, *et al.* Antiangiogenic therapy of experimental cancer does not induce acquired drug resistance [J]. *Nature*, 1997, 390(6658): 404-407.
- [13] 帖晓静, 徐志巧, 徐月, 等. 重组人血管内皮抑素联合奈达铂腹腔热灌注化疗治疗消化道肿瘤并恶性腹腔积液疗效观察 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(4): 412-414.