

· 论著 ·

# FOLFIRI标准化疗方案联合不同剂量贝伐单抗治疗对晚期转移性结直肠癌近、远期疗效及毒副反应分析

陈 璐<sup>1,\*</sup> 杨 静<sup>1</sup> 祁晓星<sup>1</sup> 姬海利<sup>2</sup> 王占孔<sup>1</sup> 郭 浩<sup>3</sup>

1.新乡医学院第三附属医院肿瘤内科(河南 新乡 453000)

2.新乡医学院第三附属医院介入科(河南 新乡 453000)

3.新乡医学院第三附属医院重症医学科(河南 新乡 453000)

【摘要】目的 探讨FOLFIRI标准化疗方案联合不同剂量贝伐单抗治疗对晚期转移性结直肠癌患者近、远期疗效及毒副反应。方法 收集2019年1月~2021年12月在本院进行治疗的92例晚期转移性结直肠癌患者的临床资料。2组均予FOLFIRI标准化疗方案联合贝伐单抗治疗,根据贝伐单抗剂量分为观察组(7.5mg/kg贝伐单抗)及对照组(5mg/kg贝伐单抗)。对比2组近、远期疗效及毒副反应总发生率。结果 (1)观察组疾病控制率81.25%明显高于对照组61.36%( $P<0.05$ )。(2)2组毒副反应发生率对比无明显差异( $P>0.05$ )。(3)对照组1年存活率18.18%明显低于观察组37.50%( $P<0.05$ );经过log-rank检验显示观察组PFS、OS均显著长于对照组( $P<0.05$ )。结论 7.5mg/kg贝伐单抗治疗晚期转移性结直肠癌患者的临床疗效要明显高于5mg/kg贝伐单抗治疗,有利于延长患者生存期,安全性较高。

【关键词】FOLFIRI标准化疗方案;贝伐单抗;晚期转移性结直肠癌

【中图分类号】R735.34

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.11.040

## Effect of FOLFIRI Standard Chemotherapy Regimen Combined with Different Doses of Bevacizumab on the Short-term and Long-term Efficacy and Side Effects of Patients with Advanced Metastatic Colorectal Cancer

CHEN Lu<sup>1,\*</sup>, YANG Jing<sup>1</sup>, QI Xiao-xing<sup>1</sup>, JI Hai-Li<sup>2</sup>, WANG Zhan-kong<sup>1</sup>, GUO Hao<sup>3</sup>.

1. Department of Oncology, The Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, Henan Province, China

2. Department of Interventional Intervention, The Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, Henan Province, China

3. Department of Critical Care Medicine, The Third Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, Henan Province, China

**Abstract: Objective** To explore the effect of FOLFIRI standard chemotherapy regimen combined with different doses of bevacizumab on the short-term and long-term efficacy and side effects of patients with advanced metastatic colorectal cancer. **Methods** The clinical data of 92 patients with advanced metastatic colorectal cancer who were treated in our hospital from January 2019 to December 2021 were collected. Both groups were treated with FOLFIRI standard chemotherapy regimen combined with bevacizumab. According to the dose of bevacizumab, they were divided into observation group (7.5mg/kg bevacizumab) and control group (5mg/kg bevacizumab). The short-term and long-term efficacy of the two groups were compared, and the total incidence of tumor markers and side effects before and after treatment. **Results** (1) The disease control rate of the observation group was 81.25%, which was significantly higher than that of the control group 61.36% ( $P<0.05$ ). (2) There was no significant difference in the incidence of toxic side effects between the two groups ( $P>0.05$ ). (3) The 1-year survival rate of the control group was 18.18% significantly lower than that of the observation group 37.50% ( $P<0.05$ ). The log-rank test showed that PFS and OS in the observation group were significantly longer than those in the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The clinical efficacy of 7.5 mg/kg bevacizumab in the treatment of patients with advanced metastatic colorectal is significantly higher than that of 5 mg/kg bevacizumab, which is beneficial to hinder the progression of the tumor, prolong the survival period of the patient, and has high safety. It has important clinical use value.

**Keywords:** FOLFIRI Standard Chemotherapy Regimen; Bevacizumab; Advanced Metastatic Colorectal Cancer

结直肠癌是一种常见的消化系统恶性肿瘤,主要起源于大肠黏膜和腺体组织。相关数据证实,结直肠癌患病率近年呈逐渐上升趋势<sup>[1]</sup>。其发生和发展是一个复杂的过程,包括多种生物学和环境因素的交互作用<sup>[2-3]</sup>。这些因素可能包括饮食、遗传、炎症、肠道菌群失调等。在结直肠癌的发展过程中,先前为息肉(polyps),而绝大多数结直肠癌都来源于腺瘤(adenomas),随后从癌前病变到早癌,再到晚期,呈现出不同的生物学和临床特征。早期结直肠癌多呈现为黏膜下浅表性黑色素瘤、食管癌样、鼓起病变,而晚期病变多呈现为浸润性和转移性生长。当结直肠癌转移时,常常首先侵犯肝脏和肺部<sup>[4]</sup>。因此,早期明确诊断并精准干预治疗是改善结直肠癌患者预后及延长其生存时间的关键。晚期结直肠癌患者多错过外科手术机会,多选择放、化疗方案治疗,以延长患者生存期。FOLFIRI标准化疗方案的临床疗效已得到

较多研究证实,近年来有较多学者报道贝伐单抗对治疗恶性肿瘤有较好的治疗疗效,可发挥抑制肿瘤进展的重要作用,但其对恶性肿瘤患者的最佳使用剂量尚未有明确定论<sup>[5-8]</sup>。本研究旨在探讨FOLFIRI标准化疗方案联合不同剂量贝伐单抗治疗对晚期转移性结直肠癌患者近、远期疗效及毒副反应。现研究报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集2019年1月至2021年12月在本院进行治疗的晚期转移性结直肠癌患者的临床资料。

纳入标准:均经影像学(MRI或CT)检查、术后病理均确诊为结直肠癌晚期且出现病灶转移<sup>[9]</sup>;入组前未接受其他治疗者。排除标准:随访期间失访者;预计生存时间<6个月。

根据纳入排除标准,共纳入92例患者,根据治疗方法不同分为

【第一作者】陈 璐,女,主治医师,主要研究方向:肿瘤内科转化医学。E-mail: bolangu2009@163.com

【通讯作者】陈 璐

观察组(44例)、对照组(48例)。观察组男29例,女15例;年龄33~80岁,平均年龄(65.19±4.52)岁。对照组男31例,女17例;年龄35~82岁,平均年龄(65.30±4.59)岁。两组一般资料比较无差异( $P>0.05$ )。

**1.2 方法** 2组均进行FOLFIRI标准化疗方案治疗,具体治疗方法:盐酸伊立替康注射液(生产厂家:江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20061276)180mg/m<sup>2</sup>静脉滴注90min,每天一次。亚叶酸钙(生产厂家:Pfizer (Perth) Pty Limited; 国药准字:H20060225)200mg/m<sup>2</sup>静脉滴注2h,每天一次。5-氟尿嘧啶(黑龙江福和制药集团股份有限公司; 国药准字:H23021711)400 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注,每天一次,持续泵入46h。持续治疗8周。2组在FOLFIRI标准化疗方案治疗的基础上均增加贝伐单抗注射液(生产厂家:美国罗氏生物制药公司; 国药准字:BS20067454)治疗。对照组使用剂量:5mg/kg静脉滴注,观察组使用剂量:7.5mg/kg。连续滴注30~90min,以2周为一个治疗周期,持续治疗4个周期。

**1.3 观察指标** (1)采用实体肿瘤的RECIST标准1.1版<sup>[10]</sup>评估治疗后2个月疗效评价,可分为完全缓解:经CT或MRI检查未见明显肿瘤病灶,且1月后复查结果同前;部分缓解:病灶体积缩小30%及以下;病情稳定:病灶体积较前有缩小趋势但没有达到部分缓解的标准,或者基线病灶长径总和有所增加但是还没有达到病情进展的标准;病情进展:治疗后,病灶体积较前增加了20%及以上,或者出现额外新的肿瘤病灶。总有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数×100%。疾病控制率=(完全缓解+部分缓解+病情稳定)/总例数×100%。(2)观察2组患者治疗毒副反应发生情况,并计算总发生率。毒副反应包括:恶心呕吐、腹泻等。(3)远期疗效:通过门诊复查或电话随访方式,统计患者治疗后1年存活率。比较两组治疗后无进展生存时间(progression-free survival time, PFS)及总生存时间(OS, overall survival)。

**1.4 统计学** 本研究数据均采用SPSS 22.0软件进行统计分析,计量资料( $\bar{x} \pm s$ )采用t检验;计数资料n(%)采用 $\chi^2$ 检验;生存率采用Kaplan-Meier曲线分析,log-rank检验;以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 近期疗效** 观察组疾病控制率81.25%明显高于对照组61.36%( $P<0.05$ ) (见表1)。

**2.2 毒副反应** 2组毒副反应发生率对比无明显差异( $P>0.05$ ) (见表2)。

**2.3 远期疗效** 对照组1年存活率18.18%明显低于观察组37.50%,2组患者1年存活率比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ );观察组PFS、OS均显著长于对照组,比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ ) (见表3)。

表1 2组近期疗效对比[n(%)]

| 组别        | 完全缓解    | 部分缓解      | 病情稳定      | 病情进展      | 总有效率      | 疾病控制率     |
|-----------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 对照组(n=44) | 3(6.82) | 11(25.00) | 13(29.55) | 15(34.09) | 14(31.82) | 27(61.36) |
| 观察组(n=48) | 4(8.33) | 13(27.08) | 22(45.83) | 9(18.75)  | 17(35.42) | 39(81.25) |
| $\chi^2$  | -       | -         | -         | -         | 0.133     | 4.478     |
| P         | -       | -         | -         | -         | 0.715     | 0.034     |

表2 2组毒副反应发生情况对比[n(%)]

| 组别        | 恶心呕吐    | 腹泻      | 贫血      | 其他      | 总发生率      |
|-----------|---------|---------|---------|---------|-----------|
| 对照组(n=44) | 3(6.82) | 2(4.55) | 2(4.55) | 2(4.55) | 9(20.45)  |
| 观察组(n=48) | 3(6.25) | 3(6.25) | 3(6.25) | 3(6.25) | 12(25.00) |
| $\chi^2$  | -       | -       | -       | -       | 0.269     |
| P         | -       | -       | -       | -       | 0.603     |

表3 2组患者远期疗效比较情况[n(%)]

| 组别        | 1年存活率                  | PFS(月)            | OS(月)              |
|-----------|------------------------|-------------------|--------------------|
| 对照组(n=44) | 8(18.18)               | 5.02              | 8.59               |
| 观察组(n=48) | 18(37.50) <sup>a</sup> | 6.55 <sup>a</sup> | 10.53 <sup>a</sup> |

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ 。

## 3 讨论

既往文献报道,全球结直肠癌患者死亡率高达60万,该病对

人类生命安全造成严重威胁<sup>[11]</sup>。现外科根治手术对晚期转移性结直肠癌的治疗效果并不理想,患者生存期短,预后差。如何提高晚期转移性结直肠癌患者生存期是临床亟待解决的重要问题。

有学者提出,新生血管的生成与肿瘤病灶的增长及转移有着密不可分的关系,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可通过体液免疫机制,抑制肿瘤血管生成<sup>[12]</sup>。贝伐单抗是VEGF的重组人源化单克隆抗体,对肿瘤病灶的增长及转移具有较好的抑制效果。通过本研究分析发现,在FOLFIRI标准化疗方案实施的基础上增加贝伐单抗治疗,2组均起到了一定的治疗疗效,但增加7.5mg/kg贝伐单抗治疗相对于5mg/kg贝伐单抗治疗更有利于控制疾病进展。目前关于治疗转移性结直肠癌患者的联合方案上,采用高剂量及低剂量的贝伐单抗的临床疗效存在的差异鲜有报道。本研究结果使用7.5mg/kg贝伐单抗治疗的患者1年存活率、PFS、OS要显著高于5mg/kg贝伐单抗治疗的患者,可见有效剂量的贝伐单抗可显著提高化疗药物的治疗疗效,从而延长患者生存期。

高剂量的贝伐单抗治疗晚期转移性结直肠癌患者的临床疗效值得肯定,但本研究发现联合不同剂量的贝伐单抗的治疗可引起不同程度的贫血、腹泻、高血压、蛋白尿等毒副作用。本研究中2组患者中均无心力衰竭、动静脉栓塞等严重毒副作用出现,可见贝伐单抗高安全性较高。高剂量贝伐单抗治疗组的患者贫血、腹泻等毒副反应发生率稍高于低剂量组,但统计学未见明显差异( $P>0.05$ ),在予以相应对症治疗后,患者的毒副反应均逐渐消失,提示临床医师在对晚期转移性结直肠癌患者进行治疗时,重视化疗药物带来的相关毒副反应,并根据患者需求做个性化的靶向治疗,尽量规避潜在危及生命的毒副反应,以降低化疗药物对患者伤害<sup>[13]</sup>。

综上所述,7.5mg/kg贝伐单抗治疗晚期转移性结直肠癌患者的临床疗效要明显高于5mg/kg贝伐单抗治疗,有利于延长患者生存期,且安全性较高。

## 参考文献

- [1] Patel S G, Ahnen D J. Colorectal cancer in the young[J]. Current Gastroenterology Reports, 2018, 20(4): 1-12.
- [2] Long A G, Lundsmith E T, Hamilton K E. Inflammation and colorectal cancer[J]. Curr Colorectal Cancer Rep, 2017, 13(4): 341-351.
- [3] Levi F. Macronutrients and colorectal cancer: a Swiss case-control study[J]. Annals of Oncology, 2017, 13(3): 369-373.
- [4] Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, et al. Colorectal carcinoma: a general overview and future perspectives in colorectal cancer[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(1): 197.
- [5] Hongke C, Xi C, Yunhao T, et al. MicroRNA-194 modulates epithelial-mesenchymal transition in human colorectal cancer metastasis[J]. Onco Targets Ther, 2017, 10(25): 1269-1278.
- [6] Shen M H, Chen L P, Ho T F, et al. Validation of the Taiwan Chinese version of the EORTC QLQ-CR29 to assess quality of life in colorectal cancer patients[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 353.
- [7] Laquerriere, Patrice, Delanoye-Crespin, et al. Hemidesmosome integrity protects the colon against colitis and colorectal cancer[J]. BMJ Open Access, 2017, 66(10): 65-45.
- [8] Novelladumunt L, Foglizzo V, Cuadrado L, et al. USP7 is a tumor-specific WNT activator for APC-mutated colorectal cancer by mediating  $\beta$ -catenin deubiquitination. [J]. Cell Reports, 2017, 21(3): 612-627.
- [9] Bhardwaj M, Cho H J, Paul S, et al. Vitexin induces apoptosis by suppressing autophagy in multi-drug resistant colorectal cancer cells[J]. Oncotarget, 2018, 9(3): 3278-3291.
- [10] Hu J L, He G Y, Lan X L, et al. Inhibition of ATG12-mediated autophagy by miR-214 enhances radiosensitivity in colorectal cancer[J]. Oncogenesis, 2018, 7(2): 16.
- [11] Devanassan S, Alsahli M S, Vishnubalaji R, et al. Rapid biological synthesis of silver nanoparticles using plant seed extracts and their cytotoxicity on colorectal cancer cell lines[J]. Journal of Cluster Science, 2017, 28(1): 595-605.
- [12] Xiong W C, Han N, Wu N, et al. Interplay between long noncoding RNA ZEB1-AS1 and miR-101/ZEB1 axis regulates proliferation and migration of colorectal cancer cells[J]. American Journal of Translational Research, 2018, 10(2): 605-617.
- [13] Westwood M, Lang S, Armstrong N, et al. Faecal immunochemical tests (FIT) can help to rule out colorectal cancer in patients presenting in primary care with lower abdominal symptoms: a systematic review conducted to inform new NICE DG30 diagnostic guidance[J]. BMC Medicine, 2017, 15(1): 18-19.

(收稿日期: 2020-04-25)

(校对编辑: 翁佳鸿)