

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.22.015

· 临床研究 ·

重组人血管内皮抑素联合 FOLFIRI 方案治疗结直肠癌肝转移的临床观察

刘卓¹ 曾珊^{1△} 廖遇平¹ 艾小佳² 徐平² 汪洪刚²

(1 中南大学湘雅医院肿瘤科 湖南长沙 410000; 2 长沙泰和医院肿瘤科 湖南长沙 410000)

摘要 目的:探讨重组人血管内皮抑素(恩度)联合 FOLFIRI 方案治疗结直肠癌肝转移的临床疗效与安全性。**方法:**选取结直肠癌肝转移患者 58 例,随机分为观察组与对照组,每组各 29 例。对照组予以 FOLFIRI 方案,观察组予以恩度联合 FOLFIRI 方案治疗,均于治疗 4 个周期后,观察和比较临床疗效及毒副反应的发生情况,并随访患者的生存情况。**结果:**观察组与对照组的临床总有效率(RR)分别为 44.83%和 24.14%,疾病控制率(DCR)分别为 89.66%和 65.52%,差异具有统计学意义($P < 0.05$);毒副反应的发生率分别为 44.83%和 37.93%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组与对照组无进展生存期(PFS)分别为 7.5 个月和 4.3 个月,总生存期(OS)分别为 13.2 个月和 6.9 个月,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**重组人血管内皮抑素联合 FOLFIRI 方案治疗结直肠癌肝转移的临床疗效较单用 FOLFIRI 方案更好,但并未显著增加毒副反应,安全性较好,值得临床推广应用。

关键词:结直肠癌;肝转移;重组人血管内皮抑素(恩度);FOLFIRI 方案;临床疗效

中图分类号:R735.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)22-4265-04

Clinical Observation on Recombinant Human Endostatin Combined with FOLFIRI Regimen in the Treatment of Colorectal Cancer with Hepatic Metastasis

LIU Zhuo¹, ZENG Shan^{1△}, LIAO Yu-ping¹, AI Xiao-jia², XU Ping², WANG Hong-gang²

(1 Oncology dept. of Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan, 410000, China;

2 Department of Oncology, Xiangya Hospital in Changsha City of Hunan, Changsha, Hannon, 41100, China)

ABSTRACT Objective: To explore the clinical efficacy and safety of recombinant human endostatin (endostar) combined with FOLFIRI regimen in the treatment of colorectal cancer with hepatic metastasis. **Methods:** 58 cases of colorectal cancer with hepatic metastasis were selected and randomly divided into the observation group and control group, 29 patients per group. Patients in the control group were treated by FOLFIRI regimen, while patients in the observation group were treated with endostar and FOLFIRI regimen. The clinical effect and adverse reaction were observed and compared after 4 periods, and the survival were followed-up. **Results:** The clinical total effective rate (RR) in observation group and control group were 44.83% and 24.14%, disease control rate (DCR) were 89.66% and 65.52%, and there were statistical difference between two groups ($P < 0.05$). The incidence rates of adverse reactions in observation group and control group were 44.83% and 37.93%, and there was no statistical difference between two groups ($P > 0.05$). The progression free survival (PFS) in observation group and control group were 7.5 months and 4.3 months, and overall survival (OS) were 13.2 months and 6.9 months, and there were statistical difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** The clinical efficacy of recombinant human endostatin (endostar) combined with FOLFIRI regimen in the treatment of colorectal cancer with hepatic metastasis was much more effective than FOLFIRI regimen alone, which had good safety and was worth being popularized in clinic.

Key words: Colorectal cancer; Hepatic metastasis; Recombinant human endostatin (endostar); FOLFIRI regimen; Clinical efficacy

Chinese Library Classification: R735.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)22-4265-04

近年来,随着人均寿命的延长、环境污染的加剧,特别是饮食结构和生活方式的改变,我国结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的发病率和死亡率均呈显著升高的趋势^[1]。目前,20%~30%临床诊断的结直肠癌患者已属晚期,且50%~60%的患者

已经或可能发生转移^[2],以肝脏转移最为常见,多已丧失手术时机或单纯手术往往难以根治。因此,以化疗为主的综合治疗仍然是局部晚期或复发转移结直肠癌患者的主要治疗手段,由伊立替康(irinotecan, CPT-11)、氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)和亚叶酸钙(leucovorin, LV)组成的FOLFIRI方案是目前转移性CRC的标准化疗方案^[3]。近年来,分子靶向药物的研发及临床应用显著提高了癌症患者的预后,如重组人血管内皮抑素(Endostar, 恩度)以特异性抑制肿瘤血管生成作为靶点进行治疗,为治疗癌症开辟了新的途径^[4]。在临床工作中,笔者使用重组人

作者简介:刘卓,男,硕士,主治医师,研究方向:恶性肿瘤综合治疗,各种恶性肿瘤的化疗与分子靶向治疗, Tel: 13657441507

△通讯作者:曾珊,女,副主任医师,副教授,医学博士,硕士研究生导师,主要研究方向:肿瘤的临床治疗与基础研究

(收稿日期:2013-11-15 接受日期:2013-12-12)

血管内皮抑素联合 FOLFIRI 方案治疗结直肠癌肝转移,取得了较好的临床疗效,且具有较高的安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究经医院伦理委员会审批同意,所有患者均自愿参加本研究,并签署知情同意书。2011 年 1 月~2013 年 10 月在本院普外科和肿瘤科选取符合条件的研究对象,纳入标准:①临床表现、生化、影像学、组织病理学和(或)细胞学检查均符合结直肠癌的诊断标准;②结直肠癌术后复发或不能手术的Ⅳ期患者;③伴肝转移患者,至少有 1 处 CT 或 MRI 可测量的病灶;④血常规、肝肾功能及心电图基本正常,具备化疗适应证;⑤首次接受恩度和 FOLFIRI 方案治疗;⑥KPS 评分 ≥ 70 分,预计生存期 > 3 个月。排除标准:①中枢神经系统或肝外其他部位转移;②过敏体质患者;③重要脏器功能衰竭;④精神障碍及不合作者;⑤临床及随访资料不全影响疗效判断者。依据纳入与排除标准,共选取研究对象 58 例,随机分为观察组与对照组,每组各 29 例。观察组中,男性 19 例,女性 10 例;年龄 44~75 岁,平均(54.5 $\pm$ 9.0)岁;结肠癌 16 例,直肠癌 13 例;肝转移病灶 1~7 个,平均(3.3 $\pm$ 0.6)个;16 例为初治患者,13 例为一线或多线化疗失败的复治患者。对照组中,男性 17 例,女性 12 例;年龄 43~73 岁,平均(53.3 $\pm$ 9.3)岁;结肠癌 19 例,直肠癌 10 例;肝转移病灶 1~6 个,平均(3.2 $\pm$ 0.6)个;初治患者、复治患者各 15 例。两组患者的性别、年龄、癌肿部位、肝转移病灶、既往治疗情况等一般资料比较,差异均无统计学意义($P> 0.05$),组间均衡性好,具有可比性。

1.2 治疗方法

1.2.1 对照组 予以 FOLFIRI 方案治疗。CPT-11(江苏恒瑞医药股份有限公司)150-180 mg/m²、LV(江苏恒瑞医药股份有限公司)200 mg/m²,溶于 250 ml 生理盐水中,静脉滴注 30~90min, d1-2;5-FU (江苏恒瑞医药股份有限公司)400 mg/m² 加入生理盐水 100 mL 中,静脉滴注, d1-2,600 mg/m² 持续静滴 46~48 h,14 d 为 1 个周期,治疗 4 个周期。

1.2.2 观察组 在对照组的基础上,予以恩度(山东先声麦得津生物工程有限公司生产)15 mg,溶于 500 mL 生理盐水中,缓慢静脉滴注 3~4 h, d1~d14,14 d 为 1 个周期,治疗 4 个周期。

1.3 观察指标及判定标准

1.3.1 临床疗效 参考 RECIST 实体瘤客观疗效标准制定,分为:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。① CR:临床症状、体征消失,临床生化肿瘤标记物指标恢复至正常范围,影像学显示原病灶完全消失,未见新发病灶;② PR:病情部分缓解,临床生化肿瘤标记物指标、影像学原病灶减少 50%以上,且无新病灶出现;③ SD:临床生化肿瘤标记物指标、影像学原病灶减少 25%以下;④ PD:临床生化肿瘤标记物指标、影像学原病灶增大 25%以上,或有新病灶出现。临床总有效率(RR)=(CR+PR)/病例数 $\times 100\%$,疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/病例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 毒副反应 化疗前后检查患者血常规、尿常规、肝肾功能、心电图、彩超及腹腔 CT、肿瘤标志物、头部 MRI 或骨核素扫描等,并记录治疗过程中可能发生的不良反应,按美国癌症研究所常规化疗毒性分级标准(NCI-CTC)3.0 版进行观察和判断,分为 0~Ⅳ级;神经系统毒副作用按 L-OHP 专用分级标准评定。若不良反应严重,即给予相应治疗或推迟给药直至以上指标基本达到正常。

1.3.3 生存情况 第 1 年内,每季度嘱患者门诊随访或电话随访,以后每半年 1 次,观察患者生存情况。无进展生存期(PFS)^[9]指从首次用药到疾病进展或因任何原因死亡的时间间隔(以发生在先的事件计算)。在数据截止时尚未进展或死亡的患者,及研究中失访的患者将以其最后一次肿瘤评价的日期计算。总生存期(OS)^[6]指首次用药到因任何原因死亡的时间。在数据截止时尚存活的患者或在研究中失访的患者将以最后一次联络的日期作为截尾数值进行分析。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 16.0 统计软件进行数据分析,计数资料及率的比较用 χ^2 检验(精确概率法),生存分析采用 Kaplan-Meier 法、log-rank 检验组间差异,以 $P< 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效的比较

两组患者均完成 4 个周期的化疗,期间无患者死亡。两组患者治疗后临床疗效比较如表 1 所示,观察组患者 PR、RR、DCR 均显著高于对照组,而 PD 低于对照组,差异具有统计学意义($P< 0.05$)。

表 1 两组患者临床疗效的比较(例,%)
Table 1 Comparison of the clinical efficacy between two groups(n,%)

组别 Groups	n	CR	PR	SD	PD	RR	DCR
对照组 Control group (n=29)	29	0 (0.00)	7 (24.14)	12 (41.38)	10 (34.48)	7 (24.14)	19 (65.52)
观察组 Observation group (n=29)	29	0 (0.00)	13 (44.83) *	13 (44.83)	3 (10.34)*	13 (44.83) *	26 (89.66) *

注:观察组与对照组比较,* $P< 0.05$

Note: Comparison between observation group and control group, * $P< 0.05$

2.2 两组毒副反应发生情况的比较

两组患者治疗过程中的毒副反应主要有恶心、呕吐,脱发,腹泻,骨髓抑制,肝脏毒性,神经毒性等,但大多症状轻微,未予

特殊处理或暂停化疗后好转,未影响继续治疗。两组患者治疗过程中毒副反应比较如表 2 所示。观察组与对照组毒副反应发生率分别为 44.83%和 37.93%,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 两组患者治疗过程中毒副反应发生情况的比较(例,%)

Table 2 Comparison of the incidence of adverse reaction during treatment between two groups (n,%)

组别	恶心 呕吐	脱发	腹泻	骨髓 抑制 Bone marrow inhibition	肝脏 毒性 Liver toxicity	神经 毒性 Neurotoxi- city	手足 综合征 Hand-foot syndrome	黏膜炎 Mucositis	其他 Others	合计
Groups	Nausea and vomiting	Alopecia	Diarrhea	marrow inhibition	Liver toxicity	Neurotoxi- city	Hand-foot syndrome	Mucositis	Others	Total
对照组										11
Control group (n=29)	5	5	4	3	3	2	1	1	3	(37.93)
观察组										13
Observation group (n=29)	6	4	5	2	2	1	0	1	5	(44.83)

注:观察组与对照组比较, * $P<0.05$

Note: Comparison between observation group and control group, * $P<0.05$

2.3 两组生存情况的比较

随访至 2013 年 12 月底, 观察组中位 PFS 为 7.5 个月(95% CI 4.7~12.8 个月),中位 OS 为 13.2 个月(95% CI 6.8~19 个月)。对照组中位 PFS 为 4.3 个月(95% CI 2.6~12.2 个月),中位 OS 为 6.9 个月(95% CI 4.2~17 个月)。观察组中位 PFS、中位 OS 均显著长于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

结直肠癌肝转移被认为是潜在的可治愈疾病,但往往需要需要涉及规范化多学科团队(multidisciplinary team,MDT)^[7]诊疗模式的应用,包括外科手术切除病灶以及围手术期综合治疗方案的应用。随着新化疗方案和分子靶向药物的应用,可获治愈性肝转移灶切除的患者的比例逐渐增高,但外科治疗仍是治愈结直肠癌肝转移的主要甚至唯一方法。因此,在临床实践中,以化疗为主的综合治疗仍是结直肠癌肝转移的主要治疗方法。

目前,FOLFIRI 方案是晚期 CRC 化疗最有效的方案之一^[8],包含 CPT-11、LV 和 5-FU 三种化疗药物。氟脲嘧啶最早于 1957 年应用于肿瘤的化学治疗,20 世纪 90 年代 5-Fu 在结直肠癌辅助治疗中的地位得以确立,截至目前 5-FU 仍是各种化疗方案的基石,主要通过抑制 DNA 合成的关键酶——胸苷酸合成酶而发挥作用,但对肿瘤细胞无特异性选择作用。CPT-11 是喜树碱类的衍生物,为一种特异性 DNA 拓扑异构酶抑制剂^[9],其活性代谢物与拓扑异构酶和 DNA 形成复合体,特异性抑制 DNA 重链,导致 DNA 单链断裂,DNA 产生不可逆损伤,进而阻止 DNA 的复制和转录,最终导致肿瘤细胞的死亡,且 CPT-11 与 5-FU 无交叉耐药性。LV 是四氢叶酸钙甲酰衍生物

的钙盐,系叶酸在体内的活化形式,常用作对抗叶酸拮抗剂过量时的解毒剂。因此,在本研究中,两组均选用 FOLFIRI 方案进行化疗。

肿瘤生物学研究表明,单个实体肿瘤细胞一般通过弥散方式从组织间隙中获得所需的营养,但当肿瘤达 1~2 mm 以上时则需要新生血管形成以提供营养,否则肿瘤细胞无法继续生长,即美国 Folkman 提出的“肿瘤生长依赖于新生血管形成”的学术观点,从抗肿瘤血管生长的角度提供了肿瘤靶向治疗新的方向^[10]。本研究中,观察组所选用的恩度是我国自主研发的一种新型重组人血管内皮抑素,能多靶点特异性地抑制新生血管形成,阻遏肿瘤细胞生长的作用,其作用机制主要通过下列途径^[11-15]实现:①直接作用于新生血管内皮细胞,尤其是微血管的内皮细胞,干扰血管内皮生长因子受体的酪氨酸磷酸化,进而阻断其介导的下游通路而抑制血管生成;②通过调节肿瘤细胞表面血管内皮生长因子的表达及蛋白水解酶的活性,破坏细胞间的粘附作用而阻碍其迁移,诱导肿瘤细胞的凋亡;③通过抑制淋巴管内皮细胞的成管能力以降低新生淋巴管的数量,从而减少转移瘤的形成。基于此,国内外学者先后将恩度与化疗药物组成联合方案用于治疗多种晚期恶性肿瘤,包括非小细胞肺癌、大肠癌、原发性肝癌、胰腺癌、肾癌、乳腺癌、骨和软组织肉瘤等,且取得了较好的初步研究结果。理论上,结直肠癌肝转移病灶具有比较丰富的血管及血管分支,这可能是恩度治疗的理想靶点,因此本研究观察组采用恩度联合 FOLFIRI 方案进行结直肠癌肝转移的治疗。结果显示,联合方案治疗的患者 PR、RR、DCR 均显著高于单用 FOLFIRI 方案,其中位 PFS、中位 OS 也均长于单用 FOLFIRI 方案,但其毒副反应的发生率与单用 FOLFIRI 方案比较,差异无统计学意义,这与相关研究的结果

一致^[16-20]。

综上所述,重组人血管内皮抑素联合 FOLFIRI 方案治疗结肠癌肝转移具有较高的临床有效率 (RR) 和疾病控制率 (DCR),以及较长的无进展生存期(PFS)和总生存期(OS),但并未显著增加毒副反应的发生率,具有较好的安全性,值得临床应用。

参考文献(References)

- [1] Sinicrope FA, Foster NR, Yoon HH, et al. Association of obesity with DNA mismatch repair status and clinical outcome in patients with stage II or III colon carcinoma participating in NCCTG and NSABP adjuvant chemotherapy trials[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(4): 406-412
- [2] Xu JM, Qin XY, Wang JP, et al. Chinese guidelines for the diagnosis and comprehensive treatment of hepatic metastasis of colorectal cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(9): 1379-1396
- [3] Lim B, Scicchitano A, Beachler C, et al. FOLFIRI plus dulanermin (rhApo2L/TRAIL) in a patient with BRAF-mutant metastatic colon cancer[J]. *Cancer Biol Ther*, 2013, 14(8): 711-719
- [4] Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. FOLFIRI-Bevacizumab As First-Line Chemotherapy in 3500 Patients With Advanced Colorectal Cancer: A Pooled Analysis of 29 Published Trials [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2013, 12(3): 145-151
- [5] Sun CY, Qin C, Wang CG, et al. Chiral nanoporous metal-organic frameworks with high porosity as materials for drug delivery [J]. *Adv Mater*, 2011, 23(47): 5629-5632
- [6] Rossi L, Veltri E, Zullo A, et al. Bevacizumab plus chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients treated in clinical practice [J]. *Future Oncol*, 2012, 8(9): 1193-1197
- [7] Adam R, De Gramont A, Figueras J, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus[J]. *Oncologist*, 2012, 17(10): 1225-1239
- [8] Aranda E, Abad A, Carrato A, et al. Treatment recommendations for metastatic colorectal cancer [J]. *Clin Transl Oncol*, 2011, 13 (3): 162-178
- [9] Fahy BN, Angelica M, DeMatteo RP, et al. Synchronous hepatic metastases from colon cancer: changing treatment strategies and results of surgical intervention [J]. *Ann Surg Oncol*, 2009, 16 (8): 361-370
- [10] Gallagher DJ, Kemeny N. Metastatic colorectal cancer: from improved survival to potential cure [J]. *Oncology*, 2010, 78 (3-4): 237-248
- [11] Voest EE, Snoeren N, Schouten SB, et al. A randomized two-arm phase III study to investigate bevacizumab in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) versus CAPOX alone in post radical resection of patients with liver metastases of colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (suppl): 3565-3567
- [12] Baba H, Muro K, Yasui H, et al. Updated results of the FIRIS study: A phase II/III trial of 5-FU/l-leucovorin/irinotecan (FOLFIRI) versus irinotecan/S-1 (IRIS) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer (mCRC)[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (suppl): 562-565
- [13] Park YS, Lim HY, Lee J, et al. A randomized phase III study of SOX (S-1/oxaliplatin) versus COX (capecitabine/oxaliplatin) in patients with advanced colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (suppl): 3524-3526
- [14] Hubbard JM, Alberts SR. Alternate dosing of cetuximab for patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Gastrointest Cancer Res*, 2013, 6 (2): 47-55
- [15] Sadanandam A, Lyssiotis CA, Homicsko K, et al. A colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy[J]. *Nat Med*, 2013, 19(5): 619-625
- [16] Aisu N, Yoshida Y, Ishii F, et al. A Successfully Resected Case of Recurrent Lung and Liver Metastases of Rectal Cancer Treated with XELIRI + Bevacizumab Therapy [J]. *Case Rep Oncol*, 2013, 6(1): 143-147
- [17] Ochiai T, Nishimura K, Watanabe T, et al. Individualized chemotherapy for colorectal cancer based on the collagen gel droplet-embedded drug sensitivity test [J]. *Oncol Lett*, 2012, 4 (4): 621-624
- [18] Tzeng CW, Aloia TA. Colorectal liver metastases [J]. *J Gastrointest Surg*, 2013, 17(1): 195-201
- [19] Goyer P, Karoui M, Vigano L, et al. Single-center multidisciplinary management of patients with colorectal cancer and resectable synchronous liver metastases improves outcomes[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2013, 37(1): 47-55
- [20] Rosati G, Cordio S, Aprile G, et al. Discontinuation of bevacizumab and FOLFIRI administered up to a maximum of 12 cycles as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: a retrospective Italian study [J]. *Invest New Drugs*, 2012, 30 (5): 1978-1983