

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.23.035

呋喹替尼联合替雷利珠单抗二线治疗晚期结直肠癌患者应用效果及对血清 CEA、CRP、IL-6 水平影响*

赵海燕 孔 莺 贺艳林 何瑞远 靳海涛[△]

(西安交通大学第一附属医院东院肿瘤内科 陕西 西安 710089)

摘要 目的:探讨呋喹替尼联合替雷利珠单抗二线治疗晚期结直肠癌患者应用效果及对血清 CEA、CRP、IL-6 水平影响。**方法:**选取 2020.3~2023.3 的 82 例晚期结直肠癌,分为观察组与对照组(41 例)。患者一线治疗以 FOLFOX 方案为主,观察组采用呋喹替尼联合替雷利珠单抗二线治疗,对比相关指标。**结果:**观察组客观缓解率与疾病控制率较对照组高,CRP、IL-6、COX-2、CEA、CA199 低于对照组($P<0.05$);两组不良反应发生率对比无差异($P>0.05$)。**结论:**呋喹替尼联合替雷利珠单抗二线治疗晚期结直肠癌疗效显著,可提升客观缓解率、疾病控制率,降低机体炎症反应、肿瘤标志物水平。

关键词:呋喹替尼;替雷利珠单抗;二线治疗;晚期结直肠癌

中图分类号:R735.3 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)23-4529-03

The Efficacy of Second-line Treatment with the Combination of Fipronil and Tirelizumab in Patients with Advanced Colorectal Cancer and Its Impact on Serum CEA, CRP and IL-6 Levels*

ZHAO Hai-yan, KONG Ying, HE Yan-lin, HE Rui-yuan, JIN Hai-tao[△]

(Department of Medical Oncology, East Branch, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710089, China)

ABSTRACT Objective: To explore the efficacy of the combination of furoquinib and tirelizumab in second-line treatment of advanced colorectal cancer patients, as well as its impact on serum levels of Carcinoembryonic antigen (CEA), C-reactive protein (CRP), and interleukin-6 (IL-6). **Methods:** 82 cases of advanced colorectal cancer from 2020.3 to 2023.03 were selected and divided into observation group and control group (41 cases). The first-line treatment of patients was mainly FOLFOX regimen, and the observation group used second-line quintinib combined with furoquintinib and tirelibizumab, comparing relevant indicators. **Results:** The objective response rate and disease control rate in the observation group were higher than the control group, and CRP, IL-6, COX-2, CEA and CA199 were lower than the control group ($P<0.05$); there was no difference between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion:** Furoquintinib and tirelizumab are effective in the second-line treatment of advanced colorectal cancer, which can improve the objective response rate and disease control rate, and reduce the level of inflammatory response and tumor markers.

Key words: Furoquinotinib; Terelizumab; Second line treatment; Advanced colorectal cancer

Chinese Library Classification(CLC): R735.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)23-4529-03

前言

FOLFOX 方案作为结直肠癌经典一线治疗方案,虽可通过杀死肿瘤细胞来延长患者生存期,但部分患者依然可出现疾病进展情况^[1]。二线治疗作为一线治疗方案后的治疗方案,以往多以持续使用 5-氟尿嘧啶为主,但治疗效果不甚满意,呋喹替尼作为我国自主研发的一种小分子酪氨酸激酶抑制剂,其单药三线治疗转移性结直肠癌的疾病控制率为 62.2%,高于安慰剂组 12.3%。替雷利珠单抗可通过 T 细胞产生抗肿瘤作用^[2]。据报道^[3],以往多以信迪利单抗为主,较少有呋喹替尼联合替雷利珠单抗治疗晚期结直肠癌的相关研究。因此,为进一步改善二线

治疗晚期结直肠癌患者的生存期,提升疾病控制率,本研究探讨呋喹替尼联合替雷利珠单抗二线治疗晚期结直肠癌患者应用效果及对血清 CEA、CRP、IL-6 水平影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2020.3~2023.3 82 例晚期结直肠癌,应用抽签法分为观察组与对照组,各组均为 41 例。本研究经我院伦理委员会批准。对照组:男/女:25/16;平均年龄(65.25±3.73)岁;临床分期(III期/IV期):24/17 例;肿瘤位置(结肠癌/直肠癌)为 19/22 例;平均肿瘤直径(3.58±0.75)cm。观察组:男/女:26/15

* 基金项目:陕西省自然科学基金基础研究计划项目(2020JM-369)

作者简介:赵海燕(1987-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:肺癌,胃肠道肿瘤,乳腺癌方向,E-mail: Haiyan10201@163.com

△ 通讯作者:靳海涛(1984-),男,本科,主治医师,研究方向:肿瘤方向,E-mail: 289758256@qq.com

(收稿日期:2024-05-10 接受日期:2024-06-02)

例;平均年龄(65.84±3.31)岁;临床分期(III期/IV期)为:21/20例;肿瘤位置(结肠癌/直肠癌)为16/25例;平均肿瘤直径(3.43±0.61)cm。两组患者一般资料对比无显著差异($P>0.05$)。

1.2 纳排标准

纳入标准:确诊为结直肠癌^[4],且临床分期为III~IV期;一线治疗不耐受不良反应或疾病进展;对本研究药物无过敏;预计生存期>6个月;知情同意。排除标准:合并严重心肺功能、肝肾功能损害者;入组前接受靶向治疗者;不能配合研究或中途退出者。

1.3 方法

所有患者一线治疗均以FOLFOX方案为主,即第1天,静脉滴注奥沙利铂85 mg/m²,第1、2天,静脉滴注亚叶酸钙200 mg/m²,静脉滴注氟尿嘧啶400 mg/m²,第1、2天持续静脉滴注氟尿嘧啶22 h,600 mg/m²,1周期2周时间,持续治疗2个周期后患者均出现病情进展或不耐受情况。对照组采用咪唑替尼进行二线治疗:采用咪唑替尼胶囊[和记黄浦医药(上海)有限公司;H20180016]口服,每天5 mg,每日1次,服用3周后停药一周,4周为1周期。观察组采用咪唑替尼联合替雷利珠单抗二线治疗,具体方法为:咪唑替尼用法与对照组相同,同时采用替雷利珠单抗静脉滴注,每次200 mg,每隔3周给药1次,

连续治疗3个月。

1.4 观察指标与疗效判定标准

患者治疗后出现新病灶或病灶体积增加为PD;病灶体积缩小50%以下为SD;超过1个月,病灶体积减少大于50%为PR;未出现新病灶,且原有病灶消失为CR。客观缓解率=PR+CR,疾病控制率=SD+CR+PR;于治疗前后,抽取患者3 mL空腹肘静脉血,离心后采用ELISA法检测CRP、IL-6、COX-2、CEA表达水平,用电化学发光法检测CA199表达水平;观察并记录两组患者不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

采取SPSS 23.0,计数资料行 χ^2 检验;计量资料t检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效对比

观察组客观缓解率[60.98(25/41)vs 31.71(13/41)]与疾病控制率较[85.37(35/41)vs 63.41(26/41)]对照组高($P<0.05$)。

2.2 血清炎症因子对比

治疗后观察组CRP、IL-6低于对照组($P<0.05$),见表1。

表1 血清炎症因子对比($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of serum inflammatory factors($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	CRP(mg/L)		IL-6(ng/L)	
		Pretherapy	Post-treatment	Pretherapy	Post-treatment
Observation group	41	11.23±2.35	5.62±0.24* [#]	16.65±4.56	8.53±2.62* [#]
Control group	41	11.11±2.52	8.25±0.32*	16.37±3.24	12.58±2.75*

Note: compared with Pretherapy, * $P<0.05$; compared with Control group, [#] $P<0.05$.

2.3 肿瘤标志物水平对比

治疗后观察组COX-2、CEA、CA199低于对照组($P<$

0.05),见表2。

表2 肿瘤标志物水平对比($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of tumor marker levels($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	COX-2(ng/L)		CEA(μ g/L)		CA199(mg/L)	
		Pretherapy	Post-treatment	Pretherapy	Post-treatment	Pretherapy	Post-treatment
Observation group	41	721.23±118.35	327.85±63.32* [#]	45.83±8.37	15.51±3.37* [#]	477.23±57.36	211.62±43.66* [#]
Control group	41	724.11±129.52	519.62±72.24*	45.31±8.36	19.26±5.42*	473.26±58.22	289.26±39.35*

2.4 不良反应对比

观察组不良反应发生率略高于对照组,但对比无差异($P>0.05$),见表3。

3 讨论

随着临床医疗技术发展,越来越多学者推荐对晚期结直肠癌患者采取化疗联合靶向治疗,可抑制肿瘤发展,进一步提升患者生存期,然而选择何种靶向药物还存在一定争议^[5]。咪唑替尼单药适用于既往接受过氟尿嘧啶类为基础的化疗及既往接受过或不适合接受抗血管内皮生长因子治疗的转移性结直肠

癌^[6]。替雷利珠单抗用于治疗局部晚期、转移型食管鳞状细胞癌。随着临床医学发展,发现替雷利珠单抗对肝细胞癌、结直肠癌、肺癌等实体肿瘤均产生良好抑制作用^[7]。因此,本研究对我院结直肠癌二线治疗患者采取替雷利珠单抗联合咪唑替尼治疗,以期为延长晚期结直肠癌的生存期提供参考意见。

本研究表明,观察组客观缓解率与疾病控制率较对照组高($P<0.05$)。随着临床对肿瘤、转移侵袭的研究发按,发现抑制肿瘤血管生长,能够减少肿瘤营养供给,延缓疾病发展。咪唑替尼可对血管内皮细胞表面的血管内皮生长因子磷酸化与下游信号传导产生抑制作用,从而抑制血管内皮细胞增殖、管腔

表 3 不良反应对比(n,%)

Table 3 Comparison of Adverse Reactions(n, %)

Groups	n	Hand and foot syndrome	Thrombocytopenia	Gastrointestinal dysfunction	Leukopenia	Hypertension	Proteinuria
Observation group	41	14(34.15)	17(41.46)	12(29.27)	21(51.22)	15(36.59)	9(21.95)
Control group	41	12(29.27)	15(36.59)	8(19.51)	20(48.79)	12(29.27)	7(17.07)

形成与前一,抑制肿瘤新生血管形成,发挥出长效抗肿瘤效应^[8]。而在吠喹替尼基础上增加替雷利珠单抗,Lu X^[9]等研究显示,对二线治疗的食管鳞状细胞癌患者采取替雷利珠单抗治疗,不仅可延长患者生存期,且与常规阿帕替尼相比具有更高的经济-成本效益。另外,随着对晚期结直肠癌研究不断深入,发现其与肺癌相同,均可在免疫治疗中受益^[10]。因此,针对结直肠癌患者在吠喹替尼基础上增加替雷利珠单抗二线治疗,可激活机体适应性免疫,杀死肿瘤细胞,从而发挥出抗肿瘤作用。研究显示^[11],替雷利珠单抗可改善、逆转机体T细胞衰竭或失能状态,激活效应T细胞可作用于肿瘤细胞杀伤能力。据报道^[12],恶性肿瘤组织之中存在大量炎症因子与炎性细胞,炎性细胞等构建了肿瘤生存的舒适条件,所以恶性肿瘤患者血清炎症因子水平升高可提示预后不良。本研究显示,治疗后观察组血清CRP、IL-6表达较对照组低。证明吠喹替尼联合替雷利珠单抗二线治疗晚期结直肠癌可改善结直肠癌肿瘤微炎症状态,从而产生抗肿瘤增殖、转移效果。COX为完整膜结合蛋白,COX-2属于诱导性酶,人体正常状态下呈现不表达或微弱表达情况,为机体炎症反应启动关键酶,且发现其过度表达和消化系统肿瘤的发生与发展具有密切关系。CEA是早期从结肠癌和胚胎组织中提取的一种肿瘤相关抗原,被用来作为诊断癌症的特异性标志物,其表达水平与结直肠癌的发展息息相关^[13]。另外研究显示^[14],结直肠癌患者CA199升高可缩短生命期,影响患者预后。本研究发现,治疗后观察组肿瘤标志物水平较对照组低。证明吠喹替尼联合替雷利珠单抗二线治疗晚期结直肠癌疗效更优可能与改善肿瘤标志物分泌相关。两组患者不良反应无明显差异,证实吠喹替尼基础上增加替雷利珠单抗治疗安全性较高。免疫检查点抑制剂耐受性好、选择性强,而且具有较高的生物利用率相关,从而使用后患者多不良反应较轻,因此可能导致两组患者不良反应发生率相当。

综上,晚期结直肠癌应用吠喹替尼联合替雷利珠单抗二线治疗效果显著,可提升其客观缓解率、疾病控制率,降低机体炎症反应,降低肿瘤标志物水平,安全性较高。

参考文献(References)

- [1] 邱国钦,陈玉强,许英艺,等.FOLFOX6/FOLFIRI 优化给药全身化疗联合 TACE 治疗结直肠癌肝转移 [J]. 实用肿瘤杂志, 2023, 38(4): 371-376.
- [2] 侯慧颖. 吠喹替尼联合替雷利珠单抗和立体定向放疗用于 MSS 型 mCRC 后线治疗[D]. 华中科技大学, 2023.
- [3] Parisi C, Mahjoubi L, Gazzah A, et al. TROP-2 directed antibody-drug conjugates (ADCs): The revolution of smart drug delivery in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)[J]. Cancer Treat Rev, 2023, 118(5): 102572.
- [4] 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会外科专委会. 中国结直肠癌县域医师诊疗指南-外科部分(2019 版草案)[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2019, 8(5): 433-438.
- [5] Zhou T, Zhang Z, Luo F, et al. Comparison of First-Line Treatments for Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis [J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(10): e2015748.
- [6] Wang TW, Hsu MS, Lin YH, et al. Application of Radiomics in Prognosing Lung Cancer Treated with Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(14): 3542.
- [7] Saidha S, Bell J, Harold S, et al. Systematic literature review of immunoglobulin trends for anti-CD20 monoclonal antibodies in multiple sclerosis[J]. Neurol Sci, 2023, 44(5): 1515-1532.
- [8] Mahmoud NN. Colorectal Cancer: Preoperative Evaluation and Staging[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2022, 31(2): 127-141.
- [9] Lu X, Li Y, Li Y, et al. Prognostic and predictive biomarkers for anti-EGFR monoclonal antibody therapy in RAS wild-type metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Cancer, 2023, 23(1): 1117.
- [10] Biller LH, Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Review[J]. JAMA, 2021, 325(7): 669-685.
- [11] Chen K, Wang X, Yang L, et al. The Anti-PD-1/PD-L1 Immunotherapy for Gastric Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis and Literature Review [J]. Cancer Control, 2021, 28: 1073274821997430.
- [12] Shah SC, Itzkowitz SH. Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: Mechanisms and Management [J]. Gastroenterology, 2022, 162(3): 715-730.e3.
- [13] Xu J, Mohan HM, Fleming C, et al. Complete mesocolic excision versus standard resection for colon cancer: a systematic review and meta-analysis of perioperative safety and an evaluation of the use of a robotic approach[J]. Tech Coloproctol, 2023, 27(11): 995-1005.
- [14] Sica GS, Sensi B, Siragusa L, et al. Surgical management of colon cancer in ulcerative colitis patients with orthotopic liver transplant for primary sclerosing cholangitis. A systematic review [J]. Eur J Surg Oncol, 2023, 49(10): 106922.