

化疗联合贝伐珠单抗治疗结直肠癌肝转移的临床观察

马宁*, 王朝杰, 周云(郑州大学人民医院肿瘤内科, 郑州 450003)

中图分类号 R574.63 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)35-4995-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.35.34

摘要 目的:观察化疗联合贝伐珠单抗治疗结直肠癌肝转移(CLMs)的疗效及肝脏毒性反应。方法:126例结直肠癌肝转移瘤患者按随机数字表法分为化疗组(54例)和联合组(72例)。化疗组患者使用FOLFOXIRI化疗方案:伊立替康165 mg/m²+奥沙利铂85 mg/m²+亚叶酸钙200 mg/m²+氟尿嘧啶2 g;联合组患者在FOLFOXIRI方案基础上于化疗前1天加用5 mg/kg贝伐珠单抗。2周为1个疗程,两组患者均治疗12个疗程。比较两组患者的病理学应答、生存率及化疗引起的肝脏毒性反应。结果:联合组患者病理学完全应答率、肿瘤消退等级(TRG)4~5、患者比例、肿瘤坏死率≥50%患者比例显著高于化疗组,差异均有统计学意义($P < 0.01$);联合组患者TRG 4~5、TRG 1~3生存率显著高于化疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$);联合组患者肝脏实质坏死发生率显著低于化疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:化疗联合贝伐珠单抗治疗能够改善患者病理学应答和CLMs的坏死程度,且不会增加肝脏毒性反应。

关键词 贝伐珠单抗;结直肠癌;联合化疗;肝转移瘤

Clinical Observation of Chemotherapy Combined with Bevacizumab in the Treatment of Colorectal Cancer Liver Metastases

MA Ning, WANG Chao-jie, ZHOU Yun(Dept. of Oncology, People's Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy and liver toxicity of chemotherapy combined with bevacizumab in the treatment of colorectal cancer liver metastases (CLMs). METHODS: 126 CLMs patients were selected and randomly divided into chemotherapy group (54 cases) and combination group (72 cases). Chemotherapy group received FOLFOXIRI regimen: irinotecan 165 mg/m²+ oxaliplatin 85 mg/m²+ calcium folinate 200 mg/m²+ fluorouracil 2 g. Combination group was additionally given bevacizumab 5 mg/kg one day before chemotherapy on the basis of FOLFOXIRI regimen. A treatment course of 2 groups lasted for 2 weeks, and both received 12 courses of treatment. The pathological response, survival rate and toxic reactions caused by chemotherapy were compared between 2 groups. RESULTS: Pathological complete response proportion, tumor remission rating (TRG), the proportion of patients with tumor necrosis rate $\geq 50\%$ in combination group were significantly higher than chemotherapy group, with statistical significance ($P < 0.01$). The proportion of TRG4-5, TRG 1-3 progression-free survival in combination group were significantly higher than chemotherapy group, with statistical significance ($P < 0.05$). The incidence of liver parenchymal necrosis in combination group was significantly higher than chemotherapy group, there was statistical significance ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Chemotherapy combined with bevacizumab can improve pathological response and the incidence of CLMs necrosis and doesn't increase liver toxicity.

KEYWORDS Bevacizumab; Colorectal cancer; Combined chemotherapy; Liver metastasis

抗血管内皮生长因子(VEGF)贝伐珠单抗联合氟尿嘧啶的基础治疗方案已经成为国内多数转移性结直肠癌(mCRC)患者的标准治疗方案,将贝伐珠单抗加入一线化疗方案能显著提高患者无进展生存期(PFS)^[1-2]。鉴于贝伐珠单抗的作用机制可能会增加围术期并发症的风险,贝伐珠单抗的作用及其在结直肠癌肝转移(CLMs)术前治疗中的利弊仍存在争议^[3]。因此,本研究观察化疗联合贝伐珠单抗治疗肿瘤切除患者的肝脏组织样本,以考察贝伐珠单抗与强化一线疗法联合应用对CLMs应答的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2012年1月—2014年12月因CLMs接受二次切除的大肠癌患者126例,按随机数字表法分为化疗组(54例)与联合组(72例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,详见表1。本研究方案经医院医学伦理委

员会批准,患者或其家属均知情同意并签署知情同意书。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 Comparison of the improvement of tumor between 2 groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n	性别,例		平均年龄,岁	生理状态评分(ECOG)		原发肿瘤位置,例	
		男	女		0分	1分	结肠	直肠
联合组	72	48	24	60±3.5	57	15	54	18
化疗组	54	35	19	64±2.4	48	6	31	23

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)肝上均有不可切除的转移性肿瘤,包括肝外转移者;(2)年龄 < 70 岁,ECOG ≤ 2 ;或年龄70~75岁,ECOG=0者;(3)肝、肾以及骨髓可以维持基本需求,无严重感染者。排除标准:(1)其他部位恶性肿瘤、临床资料不完整者;(2)失访、恶病质、先天畸形者。

1.3 治疗方法

化疗组患者采用FOLFOXIRI化疗方案:伊立替康165 mg/m²+奥沙利铂85 mg/m²+亚叶酸钙200 mg/m²,从第1天开始

* 主治医师,硕士。研究方向:肿瘤的综合治疗。电话:0371-65580092。E-mail:maningzz126@126.com

采用氟尿嘧啶 2 g,连续输注 48 h,每 2 周用药 1 次;联合组患者在 FOLFOXIRI 方案基础上于化疗前 1 天加用 5 mg/kg 贝伐珠单抗[瑞士 Roche 制药公司,注册证号:S20120068,规格:100 mg(4 ml)/瓶]。2 周为 1 个疗程,两组均治疗 12 个疗程。

1.4 观察指标

两组患者每 8 周通过 CT 扫描,根据 RECIST 1.0 标准^[4]对肿瘤的应答和进展进行评估;切下的组织样本参照 Dworak's 肿瘤消退分级(TRG)进行评定^[5];采用 Rubbia-Brandt 评分系统对肝窦扩张情况进行分级^[6];根据非酒精性脂肪肝(NASH)临床研究网络评分系统对肝脏脂肪变性以及脂肪肝进行评分^[7]并确定有无肝脏实质性坏死;观察两组患者 PFS。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 16.0 软件对数据进行统计学分析。计数资料采用 Fisher 精确检验或 χ^2 检验,以 % 来表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者肿瘤应答比较

联合组患者病理学完全应答率、肿瘤消退等级 TRG 4~5 患者比例、肿瘤坏死率 $\geq 50\%$ 患者的比例均显著高于化疗组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。联合组患者肿瘤纤维化率 $\geq 40\%$ 患者的比例与化疗组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者肿瘤应答比较见表 2。

表 2 两组患者肿瘤应答比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of tumor response between 2 groups[case (%)]

组别	n	病理学应答		TRG		肿瘤纤维化		肿瘤坏死	
		是	否	1~3	4~5	$\geq 40\%$	$< 40\%$	$\geq 50\%$	$< 50\%$
化疗组	54	6(11.1)	48(88.9)	39(72.2)	15(27.8)	20(37.0)	34(63.0)	6(11.1)	48(88.9)
联合组	72	23(31.9)	49(68.1)	27(37.5)	45(62.5)	34(47.2)	38(52.8)	37(51.4)	35(48.6)
P		0.006		< 0.001		0.252		< 0.001	

2.2 两组患者肝脏毒性比较

治疗后,两组患者脂肪变性、脂肪肝比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);联合组患者肝脏实质坏死率显著低于化疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者肝脏毒性比较见表 3。

表 3 两组患者肝脏毒性比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of liver toxicity between 2 groups[case (%)]

组别	n	肝窦扩张分级			脂肪变性		脂肪肝		肝脏实质坏死	
		0	1	2	有	无	有	无	有	无
化疗组	54	18(33.3)	21(38.9)	15(27.8)	21(38.9)	33(61.1)	3(5.6)	51(94.4)	18(33.3)	36(67.7)
联合组	72	16(22.2)	31(43.1)	25(34.7)	21(29.2)	51(70.8)	9(12.5)	63(87.5)	6(8.3)	66(91.7)
P		0.041			0.117		0.536		0.038	

2.3 两组患者 PFS 比较

联合组肿瘤消退等级 TRG 1~3、TRG 4~5 患者 PFS 均显著高于化疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者 PFS 比较见图 1。

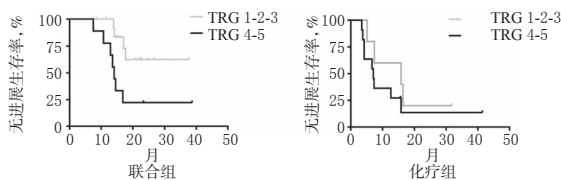


图 1 两组患者 PFS 比较

Fig 1 Comparison of PFS between 2 groups

3 讨论

根治性手术切除是治疗 mCRC 的唯一方法,但多数转移瘤在确诊时已是晚期,不能切除,而一线化疗药物合并分子靶向药物可以为一些原本不可切除的肿瘤患者提供手术的可能。有效的化疗应答率与转移瘤的二次切除率之间存在很强的相关性,随着分子靶向治疗与基因分型研究的深入,靶向药物联合化疗已成为晚期结直肠癌患者治疗的重要选择。贝伐珠单抗是重组人源化免疫球蛋白 G 型的抗 VEGF 单克隆抗体,通过特异性阻断 VEGF,抑制新生血管的形成和破坏已存在的新生血管网,使肿瘤血管正常化,让化疗药更容易地释放到肿瘤内发挥其细胞杀伤作用。同时,贝伐珠单抗还能抑制内皮干细胞的补充,改善肿瘤缺氧的环境,以减少对 VEGF 分泌的刺激,从而抑制新生血管的形成。其不良反应主要是引起高血压和出血,并影响伤口的愈合。由于病理学反应和坏死与临床治疗结果之间存在相关性,因此本研究观察了化疗联合贝伐珠单抗治疗 CLMs 时对患者病理学应答以及肝脏毒性反应的影响。结果发现,FOLFOXIRI 方案联合贝伐珠单抗能显著改善 CLMs 的病理学应答,提高 CLMs 的坏死程度,同时联合治疗并不会导致肝脏毒性反应的增加。

本研究发现,联合组患者的肿瘤纤维化程度明显升高,说明其病理学应答主要是通过诱导纤维化来实现的。本研究的相关数据与前奥沙利铂双药物疗法+贝伐珠单抗对患者进行术前治疗的试验中得到的结果一致^[8]。Masi G 等^[9]对 105 例术前接受化疗或化疗+贝伐珠单抗患者的试验发现后者的活性肿瘤细胞比例降低。Pollheimer MJ 等^[10]分析了 106 例术前使用氟嘧啶和奥沙利铂+贝伐珠单抗的患者数据,指出联合使用抗血管生成剂治疗的 CLMs 患者 TRG1 或 2 的比例为 38%,而只接受化疗的患者仅为 10%。该试验数据证实贝伐珠单抗具有诱导 CLMs 坏死的作用,结果与本研究一致。这是因为抗血管生成治疗导致肿瘤细胞坏死主要是由缺氧引起组织退化造成,而常规化疗下肿瘤由于血供充足可以使肿瘤免于坏死性退化。在 164 例 CLMs 切除术前接受化疗+贝伐珠单抗治疗的患者中进行的试验发现,贝伐珠单抗组肿瘤坏死的平均程度明显高于无贝伐珠单抗组(55% vs. 32%)^[9]。这些都说明贝伐珠单抗联合化疗能提高肿瘤坏死区域的比例。由于临床治疗结果与病理学应答和肿瘤坏死比例之间存在相关性,这点具有一定的临床意义,因为病理学应答的程度可以作为 CLMs 切除后一种新的预后结果检测方法^[11]。

综上所述,贝伐珠单抗联合化疗用于晚期 CLMs 疗效较好,且没有增加对肝脏的毒性。但由于本研究样本较小,有待大样本、多中心研究进一步验证此结论。

参考文献

- [1] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(23): 2335.
- [2] Wicherts DA, de Haas RJ, Sebagh M, et al. Impact of bevacizumab on functional recovery and histology of the liver after resection of colorectal metastases[J]. *Br J Surg*, 2011, 98(3):399.
- [3] Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver

雷公藤多苷联合缬沙坦治疗特发性膜性肾病的临床观察

凌俐*,魏革#,陈丽,谢兆莉(解放军第149医院,江苏连云港 222042)

中图分类号 R692.6 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2015)35-4997-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2015.35.35

摘要 目的:观察雷公藤多苷联合缬沙坦治疗特发性膜性肾病(IMN)的疗效及安全性。方法:85例IMN患者,按随机数字表法分为观察组(42例)和对照组(43例),两组患者均给予降脂、抗血小板聚集、限制蛋白饮食等常规治疗。对照组患者在常规治疗基础上加用缬沙坦80 mg, qd,若未出现明显不良反应,剂量增加至160 mg, qd;观察组患者在对照组基础上加用雷公藤多苷片40 mg, tid,症状完全缓解后减至20 mg, tid。两组患者均治疗12个月。结果:观察组患者总有效率为92.86%,显著高于对照组的74.42%,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组患者24 h尿蛋白定量、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)水平较治疗前下降,观察组患者血清白蛋白(ALB)水平较治疗前升高,且24 h尿蛋白定量和TG水平低于对照组,血清ALB水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。两组患者均未见明显不良反应发生。结论:雷公藤多苷联合缬沙坦可有效改善IMN患者的肾功能和血脂水平,且具有较高的安全性。

关键词 雷公藤多苷;缬沙坦;联合用药;特发性膜性肾病;免疫抑制治疗

Clinical Observation of Tripterygium Glycosides Combined with Valsartan in the Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy

LING Li, WEI Ge, CHEN Li, XIE Zhao-li (No.149 Hospital of PLA, Jiangsu Lianyungang, 222042, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy and safety of tripterygium glycosides combined with valsartan in the treatment of idiopathic membranous nephropathy (IMN). METHODS: A total of 85 patients with IMN were enrolled and randomly divided into observation group (42 cases) and control group (43 cases). Based on routine treatment (reducing lipid, anti-platelet aggregation, protein dietary restriction), control group was additionally given oral valsartan, with initial dose of 80 mg/d, and gradually adding the amount to 160 mg/d if there was no obvious ADR; based on control group, observation group was additionally given Tripterygium glycosides tablet 40 mg, tid, and reducing the amount to 20 mg, tid after complete remission. 2 groups were treated for 12 months. RESULTS: Total effective rate of observation group was 92.86%, which was significantly higher than that of control group (74.42%), with statistical significance ($P<0.05$). Compared with before treatment, the levels of 24 h urine protein, TC and TG of 2 groups were decreased after treatment, and serum albumin (ALB) of observation group increased; 24 h urine protein and TG of observation group was lower than control group, while the serum level of ALB was higher than control group, with statistical significance ($P<0.05$ or $P<0.01$). No obvious ADR was found in 2 groups. CONCLUSIONS: Tripterygium glycosides combined with valsartan can improve the kidney function and blood lipid level of IMN patients with high safety.

KEYWORDS Tripterygium glycosides; Valsartan; Drug combination; Idiopathic membranous nephropathy; Immunosuppressive therapy

- surgery[J]. *Ann Oncol*, 2007, 18(2):299.
- [4] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准; RECIST[J]. *循证医学*, 2004, 4(2):85.
- [5] 王林, 顾晋. 新辅助化疗对直肠癌降期的影响[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2011, 18(11):147.
- [6] 朱帝文, 张海潇, 顾俊鹏, 等. 贝伐单抗动脉灌注联合化疗栓塞术治疗原发性肝癌的血管造影变化及初步评价[J]. *中国全科医学*, 2015, 18(3):350.
- [7] 王珣, 王明林, 鲁新耀, 等. GLP-1通过抑制肝L02细胞脂性凋亡的可能机制[J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(1):16.
- [8] 李宝秀, 曹小飞, 翁成荫, 等. 贝伐单抗与雷替曲塞联合伊立替康或奥沙利铂治疗难治性结直肠癌28例[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2014, 28(8):819.
- [9] Masi G, Loupakis F, Pollina L, et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases[J]. *Ann Surg*, 2009, 249(3):420.
- [10] Pollheimer MJ, Kornprat P, Lindtner RA, et al. Tumor necrosis is a new promising prognostic factor in colorectal cancer[J]. *Hum Pathol*, 2010, 41(12):1749.
- [11] Vasile E, Masi G, Fornaro L, et al. A multicenter phase II study of the combination of oxaliplatin, irinotecan and capecitabine in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer[J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(11):1720.
- (收稿日期:2015-06-16 修回日期:2015-10-23)
(编辑:黄欢)

* 副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0518-85534633。
E-mail: 2761304129@qq.com
通信作者:副主任医师。研究方向:肾内科。电话:0518-85534594。E-mail: 18961304209@163.com