

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.17.013

文章编号: 1005-8982 (2024) 17-0081-05

临床研究·论著

呋喹替尼联合雷替曲塞治疗晚期化疗 耐药结直肠癌的临床疗效观察*

孙鹏¹, 鲁雯雯²

(马鞍山市人民医院 1. 肿瘤科, 2. 药事科, 安徽 马鞍山 243000)

摘要: **目的** 探讨呋喹替尼联合雷替曲塞治疗晚期化疗耐药结直肠癌(CRC)的临床疗效。**方法** 选取2021年1月-2022年12月马鞍山市人民医院肿瘤科收治的80例晚期CRC患者,按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组40例。对照组采用呋喹替尼靶向治疗;观察组在对照组基础上加用雷替曲塞治疗。对比两组临床疗效。**结果** 观察组疾病控制率、客观缓解率均高于对照组($P < 0.05$)。观察组治疗前后癌胚抗原、糖类抗原199、糖类抗原CA72-4差值均高于对照组($P < 0.05$)。观察组治疗前后卡氏功能状态评分差值低于对照组($P < 0.05$),简明疲乏量表评分差值高于对照组($P < 0.05$)。观察组与对照组高血压、蛋白尿、手足综合征、血小板减少、肝功能转氨酶升高发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。观察组白细胞减少发生率高于对照组($P < 0.05$)。两组患者随访1年,因联系方式丢失脱落6例,观察组与对照组最终随访各37例。观察组与对照组生存率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 采用呋喹替尼联合雷替曲塞治疗晚期化疗耐药CRC患者疗效显著,可显著提升患者生活质量,降低患者疲乏感,改善肿瘤标志物水平,1年生存率较高。

关键词: 结直肠癌;呋喹替尼;雷替曲塞;晚期;化疗耐药

中图分类号: R735.3

文献标识码: A

Clinical efficacy of fuquintinib combined with rhatitrexed in the treatment of advanced chemotherapy-resistant colorectal cancer*

Sun Peng¹, Lu Wen-wen²

(1. Department of Oncology, 2. Department of Pharmacy, Maanshan People's Hospital, Maanshan, Anhui 243000, China)

Abstract: Objective To analyze the clinical efficacy of fuquintinib combined with raltitrexed in the treatment of advanced chemotherapy-resistant colorectal cancer (CRC). **Methods** A total of 80 patients with advanced CRC who were admitted to the Oncology Department of Maanshan People's Hospital from January 2021 to December 2022 were selected. According to the random number table method, 40 cases were divided into two groups, the control group was treated with fuquintinib targeted therapy, and the observation group was treated with rhatitrexed on the basis of the control group, and the efficacy was compared. **Results** The disease control rate and objective response rate of observation group were higher than those of control group ($P < 0.05$). The differences of CEA, CA199 and CA72-4 in the observation group before and after treatment were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The difference of Knicks functional status score before and after treatment in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$), and the difference of Concise Fatigue Scale score was higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of

收稿日期: 2024-02-19

* 基金项目: 安徽省自然科学基金(No.2108085MH286)

[通信作者] 鲁雯雯, E-mail: xicidoc1209@163.com; Tel: 18055527011

hypertension, proteinuria, hand-foot syndrome, thrombocytopenia and elevated liver function aminotransferase between the observation group and the control group ($P > 0.05$). There was significant difference in the incidence of leukopenia between the observation group and the control group ($P > 0.05$). The incidence of leukopenia in observation group was higher than that in control group ($P < 0.05$). Patients in the two groups were followed up for 1 year, 6 cases fell off due to contact information loss, 37 cases in the observation group and 37 cases in the control group completed the final follow-up. There was no significant difference in survival rate between the observation group and the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** Fuquintinib combined with raltitrexed in the treatment of advanced chemotherapy-resistant CRC patients is effective, can significantly improve the quality of life of patients, reduce fatigue, improve tumor markers, and have a high 1-year survival rate.

Keywords: colorectal cancer; fuquintinib; raltitrexed; late stage; chemotherapy resistance

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是消化系统中常见的恶性肿瘤,位列所有恶性肿瘤中的第二位^[1]。手术是治疗CRC的主要方法之一,但多数患者确诊时已处于中晚期,极易发生远处转移,从而错过手术的最佳治疗时机,使得患者5年生存率降低,预后较差^[2-3]。晚期CRC患者的主要治疗手段是化疗,化疗虽能有效减轻患者病情严重程度,延长患者生存周期,但单纯化疗极易诱发患者产生耐药性,影响化疗效果^[4]。呋喹替尼是一种新型口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂,主要通过阻碍多种酪氨酸激酶受体,从而抑制肿瘤细胞的生长、增殖和转移^[5]。雷替曲塞是一种抗代谢药物,通过阻碍胸苷酸合成酶,阻断肿瘤细胞的DNA合成,抑制肿瘤生长^[6]。本研究分析呋喹替尼单药与呋喹替尼联合雷替曲塞治疗晚期化疗耐药CRC患者的应用效果,旨在为临床后续研究提供新思路,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月-2022年12月马鞍山市人民医院收治的80例晚期CRC患者。纳入标准:①符合《中国结直肠癌早诊早治专家共识(2023版)》^[7]中CRC的诊断标准,且一/二线化疗耐药:既往接受过氟尿嘧啶类、奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗,接受过或不适合接受抗血管内皮生长因子、抗表皮生长因子受体治疗(RAS野生型)的转移性CRC,治疗后病情出现进展或有新的转移灶;②年龄 > 18 岁,临床资料齐全;③预期生存周期 > 3 个月,患者意识清晰;④精神状态正常;⑤临床分期为IV期。排除标准:①对本品药物有过敏史;②合并免疫缺陷;③存在血液系统疾病;④严重心、肝、肾严重器质性病变;⑤合并严重基础性疾病。本研究

经马鞍山市人民医院医学伦理委员会批准。

采用随机数字表法分为观察组与对照组,每组40例。对照组男性24例(60.00%),女性16例(40.00%);年龄33~86岁,平均 (64.78 ± 12.38) 岁;原发部位:左半结肠23例(57.50%),右半结肠17例(42.50%)。观察组男性30例(75.00%)、女性10例(25.00%);年龄36~82岁,平均 (66.93 ± 10.70) 岁;原发部位:左半结肠28例(70.00%),右半结肠12例(30.00%)。两组性别、年龄、原发部位比较,经 χ^2 或 t 检验,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。具有可比性。

1.2 方法

对照组使用呋喹替尼(和记黄埔医药上海有限公司,1 mg/粒,国药准字H20180015)治疗,1次/d,5 mg/次,连续用药3周,停药1周。观察组在对照组基础上另加3 mg/m²雷替曲塞注射液(2 mg/支,南京正大天晴制药,H20090325)治疗,静脉滴注15 min,每4周1次。4周为1个疗程,治疗6个疗程后观察临床疗效。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 参考《实体瘤新的疗效评价标准》^[8],完全缓解(complete remission, CR):肿瘤靶病灶消失,肿瘤标志物正常,维持 > 4 周。部分缓解(partial remission, PR):肿瘤靶病灶最大径之和下降 $\geq 30\%$,维持 > 4 周。病情稳定(stable disease, SD),肿瘤靶病灶的最大径之和没有达到PR的标准,但也没有增大到PD的程度。病变进展(progression of disease, PD):肿瘤靶病灶的最大径之和增加了20%以上,或者出现了新的病灶。客观缓解率(objective response rate, ORR)=CR+PR。疾病控制率(disease control rate, DCR)=CR+PR+SD。

1.3.2 肿瘤标志物 于治疗前、治疗6个疗程后抽

取患者空腹静脉血 3 mL, 离心后取上清液冷冻保存于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中待检测, 采用酶联免疫吸附试验检测癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、糖类抗原 199 (Carbohydrate antigen 199, CA199)、糖类抗原 CA72-4 (carbohydrate antigen CA72-4, CA72-4)。

1.3.3 生存质量 于治疗前、治疗 6 个疗程后采用卡氏功能状态评分 (Kastler functional status score, KPS)^[9] 评估患者生存质量, 包含体力状况与功能状态, 共 100 分, 得分越高表示患者生活质量越好。

1.3.4 癌因性疲乏状态 于治疗前、治疗 6 个疗程后采用简明疲乏量表 (brief fatigue scale, BFI)^[10] 评估患者癌因性疲乏状态, 评分标准: 0 分为无疲惫, 1 ~ 3 分为轻度, 4 ~ 6 分为中度, 7 ~ 9 分为重度, 10 分为极度, 共 9 个条目, BFI 评分为总分/条目数, 得分越高表示疲惫感越严重。

1.3.5 不良反应 参考《不良事件通用术语标准 (common terminology standard for adverse events, CTCAE) v 4.0》^[11] 中的标准, 分析患者高血压、蛋白

尿、手足综合征、白细胞减少、血小板减少、肝功能转氨酶升高发生状况。

1.3.6 生存状况 采用电话随访统计患者治疗 1 年的生存状况。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验; 计数资料以例 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 比较用 Log rank χ^2 检验。 $P < 0.05$ 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 CR、PR、SD 及 PD 比较, 经 χ^2 检验, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组 DCR、ORR 比较, 经 χ^2 检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组 DCR 和 ORR 均高于对照组。见表 1。

表 1 两组临床疗效的比较 [n=40, 例(%)]

组别	CR	PR	SD	PD	DCR	ORR
观察组	3(7.50)	21(52.50)	9(22.50)	7(17.50)	33(82.50)	24(60.00)
对照组	1(2.50)	14(35.00)	10(25.00)	15(37.500)	25(62.50)	15(37.50)
χ^2 值	0.263	2.489	0.069	4.013	4.013	4.053
P 值	0.608	0.115	0.793	0.055	0.045	0.044

2.2 两组治疗前后肿瘤标志物水平的变化

两组治疗前后 CEA、CA199、CA72-4 差值比较, 经 t 检验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组治疗前后 CEA、CA199、CA72-4 差值均高于对照组。见表 2。

表 2 两组治疗前后肿瘤标志物水平的比较 (n=40, $\bar{x} \pm s$)

组别	CEA 差值/ (ng/mL)	CA199 差值/ (u/mL)	CA72-4 差值/ (u/mL)
观察组	112.57 \pm 3.80	57.89 \pm 4.51	22.38 \pm 2.47
对照组	63.23 \pm 1.90	33.35 \pm 3.17	16.86 \pm 2.01
t 值	73.450	28.154	10.963
P 值	0.000	0.000	0.000

2.3 两组治疗前后生存质量和癌因性疲乏状态的变化

两组治疗前后 KPS、BFI 评分差值比较, 经 t 检

验, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组治疗前后 KPS 评分差值低于对照组, BFI 评分差值高于对照组。见表 3。

表 3 生存质量和癌因性疲乏状态 (n=40, 分, $\bar{x} \pm s$)

组别	KPS 评分差值	BFI 评分差值
观察组	-19.89 \pm -1.79	4.06 \pm 0.38
对照组	-12.84 \pm -0.53	2.88 \pm 0.38
t 值	23.885	13.887
P 值	0.000	0.000

2.4 两组不良反应情况

两组高血压、蛋白尿、手足综合征、血小板减少、肝功能转氨酶升高发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组与对照组白细胞减少发生率比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义

($P < 0.05$)；观察组白细胞减少发生率高于对照组。见表 4。

表 4 两组不良反应的比较 [n=40, 例(%)]

组别	白细胞减少	高血压	手足综合征	蛋白尿	血小板减少	肝功能转氨酶升高
观察组	11(27.50)	6(15.00)	3(7.50)	3(7.50)	5(12.50)	8(20.00)
对照组	3(7.50)	7(17.50)	5(12.50)	2(5.00)	3(7.50)	7(17.50)
χ^2 值	5.541	0.092	0.139	0.000	0.139	0.082
P 值	0.019	0.762	0.709	1.000	0.709	0.775

2.5 随访 1 年生存状况

两组患者随访 1 年,因联系方式丢失脱落 6 例,观察组与对照组各 37 例完成最终随访。观察组生存 33 例;对照组生存 28 例,经 Log rank χ^2 检验,差异无统计学意义($\chi^2=2.002, P=0.157$)。见图 1。

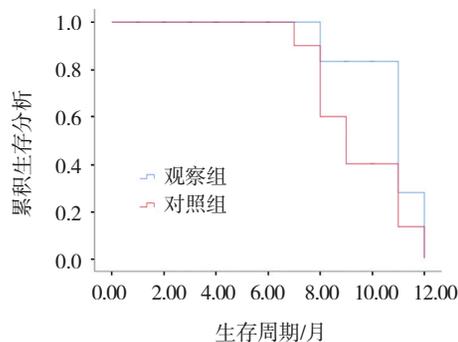


图 1 随访 1 年两组患者生存状况

3 讨论

CRC 是一种常见的恶性肿瘤,早期症状无特异性,极易被忽视,随着病情发展,患者可能会出现大便次数增多、大便内有黏液等症状,严重影响患者日常生活^[12-14]。化疗是晚期结直肠癌患者的主要治疗方法。然而,许多患者在化疗过程中会出现耐药性,导致治疗效果不佳^[15-16]。故如何提高晚期化疗耐药 CRC 患者的疗效、延长患者的生存周期是临床研究的热点。

本研究中对照组与观察组分别采用呋喹替尼单药与呋喹替尼联合雷替曲塞治疗,比较两组临床疗效、KPS 评分、BFI 评分发现,采用呋喹替尼联合雷替曲塞治疗效果显著,可提升患者生活质量,降低其疲乏感。呋喹替尼属于喹唑啉类小分子血管生成抑制剂,能够通过阻断血管内皮生长因子受体在血管内皮细胞表面的磷酸化及其下游信号传导,抑制血管内皮细胞的增殖、迁移和管腔形成,从而阻

止肿瘤新生血管的形成,抑制肿瘤的生长^[17-18]。雷替曲塞是一种特异性的药物,主要通过阻碍细胞内 DNA 合成所需的胸苷酸合成酶活性,这种抑制作用导致了 DNA 的断裂,加快细胞死亡,发挥抗肿瘤的目的^[19]。两者联合使用,可显著减缓肿瘤的生长和扩散,减缓患者的疾病进展,从而提高患者的生活质量,减轻疲乏感。

肿瘤标志物可以用于辅助癌症的诊断、评估疾病进展和监测治疗效果^[20]。其中 CEA 是一种糖蛋白,CRC 患者中 CEA 水平通常升高,检测其水平可作为 CRC 的辅助诊断指标。CA199 是一种特异性糖蛋白,在消化系统的一些恶性肿瘤中 CA199 水平通常升高,检测其水平变化可用于 CRC 辅助诊断和监测治疗效果。CA72-4 是一种糖蛋白,在消化系统的一些恶性肿瘤中 CA72-4 水平也通常升高,检测其水平变化可用于 CRC 的辅助诊断和预后评估。本研究通过对比两组肿瘤标志物(CEA、CA199、CA72-4)水平及治疗 1 年后生存状况发现,采用呋喹替尼联合雷替曲塞治疗可显著改善肿瘤标志物水平,患者生存状况较好。呋喹替尼可通过激活和调节肿瘤细胞凋亡信号通路,诱导肿瘤细胞发生凋亡,从而减少肿瘤细胞数量,降低肿瘤标志物水平,减轻患者病情^[21-25]。联合化疗药物雷替曲塞使用,能更全面地促使肿瘤细胞发生凋亡,降低机体肿瘤负荷,从而改善患者生存状况。本研究比较两组不良反应发现,采用呋喹替尼联合雷替曲塞治疗安全性较好。但本研究存在一定局限性,如样本选取量较少,可能对研究结果的普遍性和准确性造成一定程度的影响,为了更好地反映实际情况,在今后的研究中,可扩大样本范围,提高样本的代表性和可靠性。

综上所述,采用呋喹替尼联合雷替曲塞治疗晚期化疗耐药 CRC 患者效果显著,可显著提升患者生

活质量,降低患者疲乏感,改善肿瘤标志物水平,1年生存率较高。

参 考 文 献 :

- [1] 李瑞华,邢现菲,刘亚萌,等. 程序性死亡蛋白-1抑制剂联合呋喹替尼治疗晚期结直肠癌的临床疗效观察[J]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2023, 15(2): 126-131.
- [2] SHAH S C, ITZKOWITZ S H. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: mechanisms and management[J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(3): 715-730.e3.
- [3] SHIN A E, GIANCOTTI F G, RUSTGI A K. Metastatic colorectal cancer: mechanisms and emerging therapeutics[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2023, 44(4): 222-236.
- [4] 郝腾腾,许云,崔宁,等. 中医干预化疗失败后晚期结直肠癌 ctDNA 状态及预后相关性研究[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(1): 437-440.
- [5] 苏小琴,陈希,范海华,等. PD1抑制剂联合呋喹替尼及TAS-102后线治疗晚期结直肠癌的临床价值研究[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(18): 2389-2394.
- [6] 郭志强,殷丽玲,冀俊琴. 雷替曲塞联合伊立替康或奥沙利铂在结直肠癌一线治疗失败后的临床应用对比研究[J]. 实用药物与临床, 2022, 25(10): 875-879.
- [7] 中华医学会肿瘤学分会早诊早治学组. 中国结直肠癌早诊早治专家共识(2023版)[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2024, 18(1): 1-13.
- [8] 冯奉仪. 实体瘤新的疗效评价标准(解读1.1版RECIST标准)[C]//第三届中国肿瘤内科大会. 北京, 2009-7-23, 2009: 123-125.
- [9] 刘东阳,王昊,尚苗苗. 盐酸安罗替尼对晚期非小细胞肺癌患者血清肿瘤标志物及生活质量的影响[J]. 癌症进展, 2023, 21(12): 1349-1352.
- [10] PARAMORE C, LEVINE L, BAGSHAW E, et al. Patient- and caregiver-reported burden of transfusion-dependent β -thalassemia measured using a digital application[J]. *Patient*, 2021, 14(2): 197-208.
- [11] U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) Version 4.0[EB/OL]. (2009-05-28). https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03/Archive/CTCAE_4.0_2009-05-29_QuickReference_8.5x11.pdf.
- [12] 史惠文,陶雪梅,朱延朋. 鼠李糖乳杆菌代谢物吡啶-3-乳酸拮抗SP3/TNF- α 通路促进结直肠癌细胞凋亡的机制研究[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(4): 529-537.
- [13] 贾栋,陈顺,解有成,等. 结直肠癌中性粒细胞胞外诱捕网研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2023, 32(10): 1599-1607.
- [14] ZHAO H, MING T Q, TANG S, et al. Wnt signaling in colorectal cancer: pathogenic role and therapeutic target[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 144.
- [15] AHMAD R, SINGH J K, WUNNAVA A, et al. Emerging trends in colorectal cancer: dysregulated signaling pathways (review)[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(3): 14.
- [16] NENKOV M, MA Y X, GABLER N, et al. Metabolic reprogramming of colorectal cancer cells and the microenvironment: implication for therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12): 6262.
- [17] 许亚凤,沈红石,王亚萍,等. 化疗失败的老年晚期转移性结直肠癌患者呋喹替尼治疗效果及安全性[J]. 肿瘤研究与临床, 2022, 34(4): 291-294.
- [18] 贾振亚,徐璟,笪洁,等. 呋喹替尼联合程序死亡受体-1抑制剂治疗微卫星稳定型或错配修复正常型转移性结直肠癌临床效果及安全性观察[J]. 临床军医杂志, 2023, 51(9): 945-948.
- [19] 石琪,张芸. 复方苦参注射液、奥沙利铂联合雷替曲塞对晚期结直肠癌患者的近远期疗效及免疫功能的影响分析[J]. 内蒙古医科大学学报, 2023, 45(3): 278-282.
- [20] 王登灿,陈焰烽,郑炜,等. 加味八珍汤联合mFOLFOX6方案对晚期结直肠癌患者肿瘤标志物、免疫功能和外周血PI3K-Akt信号通路的影响[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(4): 666-670.
- [21] 侯佳林,李龙. 抗血管生成药物治疗非小细胞肺癌的研究进展[J]. 山东医药, 2022, 62(7): 97-101.
- [22] 王皓梵,李颖颖,王媛媛,等. 负载呋喹替尼敏感靶向胶束的制备及其体外抗肿瘤活性评价[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2023, 58(1): 39-45.
- [23] 杨飞,张亚铭,周潮平,等. 局部进展期胃癌根治性手术联合腹腔热灌注化疗的安全性及近期疗效[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(4): 412-420.
- [24] 胡浪,林小玲,唐文军. 呋喹替尼单药及联合PD-1抑制剂用于晚期转移性结肠癌后线治疗的疗效及安全性[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(15): 1966-1973.
- [25] 李杉,柳艳飞,刘倩,等. 呋喹替尼联合信达利单抗治疗晚期微卫星稳定型结直肠癌疗效观察[J]. 肿瘤防治研究, 2023, 50(12): 1227-1231.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 孙鹏,鲁雯雯. 呋喹替尼联合雷替曲塞治疗晚期化疗耐药结直肠癌的临床疗效观察[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(17): 81-85.

Cite this article as: SUN P, LU W W. Clinical efficacy of fuquintinib combined with rhatitrexed in the treatment of advanced chemotherapy-resistant colorectal cancer[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(17): 81-85.