

氟尿嘧啶联合贝伐珠单抗对晚期结直肠癌患者肿瘤负荷及无进展生存期的影响研究

朱嘉尧

(苏州明基医院 肿瘤科 江苏苏州 215000)

【摘要】目的 探讨晚期结直肠癌患者采用氟尿嘧啶+贝伐珠单抗联合治疗的效果,分析对患者肿瘤负荷及无进展期的影响。方法 研究对象为晚期结直肠癌患者86例,研究开始时间为2024年1月,研究结束时间为2024年12月。研究过程中以双盲法分组,两组各43例。给予对照组患者氟尿嘧啶治疗,观察组在对照组的基础上加用贝伐珠单抗。比较两组患者的肿瘤最大径、血清癌胚抗原CEA、糖类抗原CA19-9等肿瘤负荷相关指标、无进展生存期、临床疗效及不良反应发生情况。结果 治疗后,观察组患者肿瘤最大径为(2.35±0.62)cm,相较于对照组的(3.87±0.75)cm显著更小(P<0.05);观察组血清CEA为(5.26±1.34)ng/mL显著较对照组的(9.87±2.15)ng/mL低(P<0.05);观察组CA19-9为(38.45±8.62)U/mL,显著低于对照组(65.32±9.25)U/mL(P<0.05);观察组患者客观缓解率(ORR)为58.14%,疾病控制率(DCR)为88.37%,均显著高于对照组的34.88%、67.44%(P<0.05)。观察组患者中位无进展生存期为(8.62±1.37)个月,显著长于对照组的(5.21±1.26)个月(P<0.05)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。结论 氟尿嘧啶+贝伐珠单抗联合治疗方案的实施,能够降低患者的肿瘤负荷,延长无进展生存期,值得临床采纳、推广。

【关键词】晚期结直肠癌;氟尿嘧啶;贝伐珠单抗;肿瘤负荷;无进展生存期

Study on the Effects of Fluorouracil Combined with Bevacizumab on Tumor Load and Progression-Free Survival in Patients with Advanced Colorectal Cancer

Zhu Jiayao

(Department of Oncology, Suzhou Mingji Hospital, Suzhou, Jiangsu 215000)

[Abstract] Objective To investigate the efficacy of fluorouracil plus bevacizumab in the treatment of advanced colorectal cancer patients and analyze its impact on tumor load and progression-free survival. Methods A total of 86 patients with advanced colorectal cancer were enrolled in the study, which was conducted from January 2024 to December 2024. The study was performed using a double-blind method, with 43 cases in each group. The control group received fluorouracil treatment, while the observation group received bevacizumab in addition to the control group. The maximum tumor diameter, serum carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen CA19-9, and other tumor load-related indicators, progression-free survival, clinical efficacy, and adverse reactions were compared between the two groups. Results After treatment, the maximum tumor diameter in the observation group was (2.35±0.62) cm, significantly smaller than that in the control group (3.87±0.75) cm (P<0.05). The serum CEA level in the observation group was (5.26±1.34) ng/mL, significantly lower than that in the control group (9.87±2.15) ng/mL (P<0.05). The CA19-9 level in the observation group was (38.45±8.62) U/mL, significantly lower than that in the control group (65.32±9.25) U/mL (P<0.05). The objective response rate (ORR) and disease control rate (DCR) in the observation group were 58.14% and 88.37%, respectively, significantly higher than those in the control group (34.88% and 67.44%, P<0.05). The median progression-free survival (PFS) in the observation group was (8.62±1.37) months, significantly longer than that in the control group (5.21±1.26) months (P<0.05). There was no statistically significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups (P>0.05). Conclusion The implementation of the fluorouracil + bevacizumab combination therapy can reduce tumor burden and prolong progression-free survival in patients, making it worthy of clinical adoption and promotion.

[Key words] Advanced colorectal cancer; Fluorouracil; Bevacizumab; Tumor burden; Progression-free survival

结直肠癌是临床常见的消化道恶性肿瘤,其发病率、致死率居于恶性肿瘤榜前列,对患者的健康与生命安全有巨大的威胁^[1]。结直肠癌的发病具有隐匿性,疾病早期症状不明显,多数患者确诊时已经发展到中晚期,错过了手术根治的最佳时期,主要通过化疗来消除肿瘤细胞,延长患者的生存周期。氟尿嘧啶是一种针对结直肠癌的化疗药物,可抑制癌细胞DNA的合成,加速其凋亡,从而起到抗癌的作用。但是在临床实践中发现,该药物的单独使用效果不佳,容易产生耐药性,影响了患者的生存周期^[2]。因此,应该积极探索更为高效的治疗方案。贝伐珠单抗是一种重组人源化抗血管内皮生长因子(VEGF)单克隆抗体,用药后可抑制肿瘤血管的生成,阻断肿瘤细胞的营养供给,有效限制肿瘤的生长

与转移^[3]。近年来,贝伐单抗联合化疗方案在晚期结直肠癌治疗中作用受到了多方面的关注,但是该治疗方案对患者肿瘤负荷及无进展生存期的影响尚需进一步验证,故此,本研究选择晚期结直肠癌患者86例为样本,展开了分组研究,且取得了良好的效果。现报道如下:

1 资料和方法

1.1 基础资料

本研究纳入86例晚期结直肠癌患者为研究样本,2024年1月启动研究,2024年12月结束研究。本研究经医院伦理委员会批准。研究过程中以双盲法将患者分为两组,各

43 例。其中对照组男女比例为 25:18, 年龄下限 42 岁, 年龄上限 76 岁, 均值 (59.36 ± 7.24) 岁; 病理类型: 腺癌 38 例, 鳞癌 3 例, 其他 2 例; TNM 分期: III B 期 15 例, IV 期 28 例。观察组男女比例为 24:19, 年龄下限 41 岁, 年龄上限 75 岁, 均值 (58.78 ± 7.36) 岁; 病理类型: 腺癌 37 例, 鳞癌 4 例, 其他 2 例; TNM 分期: III B 期 16 例, IV 期 27 例。比较两组患者的基础资料, 无统计学意义 (P > 0.05)。

纳入标准: ①符合结直肠癌的相关诊疗标准, 经过细胞学或病理组织学检查确诊; ②TNM 分期为 III B 期以上, 不符合手术根治的指征; ③预计生存期在 3 个月以上; ④患者肝肾功能、血常规等指标基本正常; ⑤体力状况 ECOG 评分为 0-2 分。

排除标准: ①合并重要脏器严重功能不全者; ②对本研究用药过敏者; ③合并其他恶性病变者; ④存在消化道严重并发症者; ⑤其他不能配合研究者。

1.2 方法

所有患者均完善相关检查, 以全面评估其身体状况, 并给予对症支持治疗与营养支持等。

给予对照组患者氟尿嘧啶 (生产企业: 沈阳药大雷允上药业有限责任公司; 国药准字 H21021858; 规格: 10mL: 0.25g) 治疗, 将 0.5g/m² 氟尿嘧啶注射液与 500mL 5% 葡萄糖溶液充分混合后经静脉输注到患者体内, qd, 连续治疗 5d 后停药 2d, 以上为 1 个治疗周期, 共治疗 4 个周期。期间结合患者的体重、肝肾功能等进行药物剂量的调整。

给予观察组患者氟尿嘧啶+贝伐珠单抗 (生产企业: 山东博安生物技术股份有限公司; 国药准字 S20210013; 规格: 100mg: 4mL) 联合治疗, 氟尿嘧啶的治疗方案、用药剂量、治疗周期等与对照组一致; 将贝伐珠单抗注射液 5mg/kg 与 0.9% 氯化钠溶液 100mL 充分混合后静脉输注到患者体内, 首次输注时间为 90min, 如果患者耐受度良好, 可缩短至 30-60min。每 2 周用药 1 次, 与氟尿嘧啶化疗同步进行, 共用药 4 个周期。

1.3 指标观察

1.3.1 肿瘤负荷相关指标: 肿瘤最大直径: 分别在治疗前与结束 4 个周期治疗后通过增强 CT 测定肿瘤最大直径。血清 CEA 及 CA19-9 水平: 分别在治疗前与结束 4 个周期

治疗后采集患者空腹外周血 5mL, 离心处理后取上层血清通过全自动电化学发光免疫分析仪测定血清 CEA 及 CA19-9 的数值。

1.3.2 临床疗效: 结合实体瘤疗法评价标准 (RECIST 1.1) [1] 进行疗效的评估, 且将临床效果分为疾病进展 (PD)、疾病稳定 (SD)、部分缓解 (PR)、完全缓解 (CR)。客观缓解率 (ORR) = (CR 例数+PR 例数)/总例数 × 100%; 疾病控制率 (DCR) = (CR 例数+PR 例数+SD 例数)/总例数 × 100%。

1.3.3 无进展生存期 (PFS): 指从开始治疗到疾病进展或患者死亡的时间, 如果治疗完毕没有发生进一步进展, 则以最后一次随访时为终点。

1.3.4 不良反应: 统计恶心呕吐、腹泻、骨髓抑制、高血压、出血等发生情况。

1.4 统计学分析

应用 SPSS.24.0 软件, 计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 计数资料采用 (%) 表示, 前者用 t 检验, 后者用 X² 检验。当 P < 0.05 时, 有统计学意义。

2 结果

2.1 肿瘤负荷相关指标

治疗前, 两组肿瘤最大直径、血清 CEA、CA19-9 水平对比, 差异不限制 (P > 0.05); 治疗后, 两组以上指标均有所下降, 其中观察组数值更小, 且与对照组有显著差异 (P < 0.05), 见表 1。

2.2 临床疗效对比

两组 ORR 对比为 58.14% Vs 34.88%, 两组 DCR 对比为 88.37% Vs 67.44%, 观察组数值更高 (P < 0.05), 见表 2。

2.3 无进展生存期对比

观察组无进展生存周期显著较对照组长 (P < 0.05), 见表 3。

2.4 不良反应发生率对比

两组不良反应发生率无显著差异 (P > 0.05), 见表 4。

表 1 肿瘤负荷相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	肿瘤最大直径 (cm)		血清 CEA (ng/mL)		CA19-9 (U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	43	5.68 ± 1.23	3.87 ± 0.75	15.36 ± 3.25	9.87 ± 2.15	98.76 ± 9.32	65.32 ± 9.25
观察组	43	5.72 ± 1.21	2.35 ± 0.62	15.42 ± 3.31	5.26 ± 1.34	99.12 ± 9.45	38.45 ± 8.62
t	-	0.152	10.243	0.085	11.933	0.178	13.936
P	-	0.880	0.000	0.933	0.000	0.859	0.000

表 2 临床疗效对比 [n (%)]

分组	例数	CR	PR	SD	PD	ORR (%)	DCR (%)
对照组	43	2	13	14	14	34.88	67.44
观察组	43	5	20	13	5	58.14	88.37
X ²	-	-	-	-	-	4.674	5.472
P	-	-	-	-	-	0.031	0.019

表 3 无进展生存期比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	中位 PFS (个月)
对照组	43	5.21 ± 1.26
观察组	43	8.62 ± 1.37
t	-	12.013
P	-	0.000

表4 不良反应发生率比较[n (%)]

分组	例数	恶心呕吐	腹泻	骨髓抑制	高血压	出血	总发生率 (%)
对照组	43	8	4	6	1	1	46.65
观察组	43	9	5	6	3	1	55.81
X ²	-	-	-	-	-	-	0.745
P	-	-	-	-	-	-	0.388

3 讨论

结直肠癌是一种起源于结直肠上皮的恶性病变,该病的发生与遗传、饮食习惯、肠道微生态失衡等因素有关。近些年来,由于生活饮食习惯的改变,结直肠癌的发病率有逐年升高的趋势,且患者发病年龄也越来越年轻。晚期结直肠癌患者已经发生了癌细胞的浸润、转移,根治手术疗效不佳。目前临床上对于晚期结直肠癌患者多主张化疗,可以通过化疗药物灭杀癌细胞,从而延缓疾病发展的进程,延长患者的生存期。氟尿嘧啶是结直肠癌的一线化疗药,属于嘧啶类代谢药的范畴,具有较强的抗癌活性。用药后可干扰胸腺嘧啶的合成,进而阻断癌细胞 DNA 的复制与转录,从而减少癌细胞的数目。但是在临床用药实践中也发现随着氟尿嘧啶用药时间的延长,患者机体对氟尿嘧啶的敏感度逐渐降低,进而影响了治疗的效果。故此,应该联合其他药物使用,以最大限度发挥其抗癌作用。

减少肿瘤血管形成是抑制肿瘤生长,预防其浸润、转移的关键。在临床研究发现,血管内皮生长因子(VEGF)在促进肿瘤血管形成过程中起到了关键作用,该物质可促进血管内皮细胞的增殖、迁移,使心血管不断生成^[5]。因此,应该采取有效的手段抑制 VEGF 的合成与释放,阻断肿瘤细胞的营养供应,进而促使肿瘤的缩小。而贝伐单抗以 VEGF 为靶点,能与 VEGF 特异性结合,阻断 VEGF 与 VEGFs 表面受体的结合,切断肿瘤细胞营养供给的通路,进而抑制肿瘤的生长与转移。且该药物还可以改变肿瘤微环境,提高化疗药物在肿瘤细胞内的浓度,进一步增强化疗的效果,实现肿瘤的有效抗击。

本研究报道,观察组经过为期 4 个周期的治疗后,该组肿瘤最大直径较对照组小,且血清 CEA 及 CA19-9 水平也明显降低, $P < 0.05$, 提示氟尿嘧啶化疗联合贝伐单抗能有效减少完全结直肠癌患者的肿瘤负荷。血清 CEA、CA19-9 是结直肠癌的重要肿瘤标记物,二者的表达与肿瘤负荷及疾病进展密切相关,二者数值的改变在一定程度上反映结直肠癌的临床疗效。由于治疗的过程中,观察组在氟尿嘧啶化疗

的基础上加用贝伐单抗,不仅可直接切断肿瘤细胞的营养供给的通道,加速其体积缩小,还能够与氟尿嘧啶协同作用,充分调动机体的免疫因子,进一步提高抗癌的效果,从而实现肿瘤体积的缩小与肿瘤标志物水平的降低。

临床效果对比,观察组 ORR、DCR 均明显高于对照组, $P < 0.05$, 说明联合治疗方案的疗效优于氟尿嘧啶的单独使用。虽然氟尿嘧啶的使用有很好的抗癌效果,但是单独使用只能通过干扰胸腺嘧啶合成的过程起到抗癌作用,一旦患者机体适应了这种药物,容易给肿瘤细胞的生长、增殖提供可乘之机。而贝伐单抗的联合使用,能够通过不同途径来抑制肿瘤细胞的生长,进一步提高晚期结直肠癌患者的客观缓解率及疾病控制率,避免疾病继续恶化。值得注意的是,贝伐单抗还能够调节机体微环境,进一步激发患者机体的免疫功能,充分利用自身的免疫细胞来灭杀肿瘤细胞,从而获得更好的治疗效果。

无进展生存期是评价晚期肿瘤性疾病的重要指标,可反映患者的病情发展及预后。本研究中,观察组中位 PFS 明显比对照组长, $P < 0.05$, 提示联合治疗方案可延长患者的无进展生存期。其原因在于氟尿嘧啶常规化疗的基础上联合贝伐单抗,能够更好抑制肿瘤的生长、转移,延缓病情发展,从而实现生存期的延长。严格来说,贝伐单抗属于靶向治疗的范畴,可提高肿瘤细胞灭杀的精准程度,不仅可以实现癌细胞的灭杀,还能够减少药物对健康细胞的影响,取得了更好治疗效果的同时,还能够避免其他严重不良反应的发生^[6]。故此,在联合用药后,并不会大幅度提升药物的不良反应。而两组不良反应发生率无明显差异也佐证了这个结论。

综上所述,对晚期结直肠癌患者应用贝伐单抗+氟尿嘧啶联合治疗方案,其临床疗效明确,且安全性高,有利于减轻患者的肿瘤负荷,并延长患者的无进展生存期,值得临床采纳、推广。值得注意的是,本研究为单中心、小样本研究,随访时间较短,需要多中心、大样本的长期随访研究,以证实两种药物联合使用的远期疗效及安全性,为结直肠癌的临床治疗提供更加可靠的依据。

参考文献:

- [1]孙振敏,李婷.贝伐单抗联合 FOLFIRI 方案治疗氟尿嘧啶耐药的晚期结直肠癌患者的疗效[J].医学临床研究,2025,42(02):265-267+271.
- [2]周雷,赵亮,姜晓洁.贝伐单抗联合伊立替康+亚叶酸钙+氟尿嘧啶方案治疗Ⅲ期、Ⅳ期结直肠癌患者的临床效果研究[J].黑龙江医学,2023,47(19):2349-2351.
- [3]吴烁,彭积院,李卫锋.贝伐单抗联合奥沙利铂和氟尿嘧啶治疗晚期直肠癌的临床疗效[J].临床合理用药,2023,16(27):97-100.
- [4]王树堂,周岱翰.从恶性肿瘤疗效评价的再认识谈完善中医肿瘤疗效评价标准的紧迫性[J].中医肿瘤学杂志,2023,5(03):1-7.
- [5]王卉卉,刘颖,张炜宇.贝伐单抗联合以氟尿嘧啶为基础的化疗方案对晚期结直肠癌患者免疫功能的影响研究[J].现代诊断与治疗,2023,34(09):1322-1324.
- [6]林旷德,李宗高,刘伟娜,等.贝伐单抗联合奥沙利铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙化疗治疗晚期结直肠癌临床观察[J].肿瘤基础与临床,2022,35(05):409-411.