

贝伐单抗联合伊立替康治疗转移性结直肠癌的近期疗效观察

郑航, 陈锦章, 廖旺军, 罗荣城(南方医科大学南方医院肿瘤中心, 广东 广州 510515)

摘要:目的 探讨贝伐单抗联合伊立替康治疗转移性结直肠癌的疗效。方法 90例患者随机分为3组,30例给予贝伐单抗联合伊立替康治疗(A组),30例使用FOLFIRI方案治疗(B组),30例使用FOLFOX7方案治疗(C组),均给予6个周期治疗。观察患者治疗前后血清肿瘤标志物的动态变化和近期疗效。结果 A组有效率为43.3%,疾病控制率80%;B组有效率为27.7%,疾病控制率53.3%;C组有效率为30.0%,疾病控制率50.0%。3组肿瘤标志物的浓度治疗前后均有明显变化,以A组最为显著($P<0.05$)。结论 贝伐联合伊立替康治疗转移性结直肠癌具有更高的疾病控制率。

关键词: 贝伐单抗;伊立替康;结肠直肠癌;肿瘤标志物;FOLFIRI;FOLFOX7

中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-4254(2006)05-0689-03

Efficacy of Avastin in combination with irinotecan for metastatic colorectal cancer

ZHENG Hang, CHEN Jin-zhang, LIAO Wang-jun, LUO Rong-cheng

Center of Oncology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy of Avastin in combination with irinotecan for metastatic colorectal cancer.

Methods Ninety patients were randomly divided into 3 equal groups to receive Avastin plus irinotecan (group A), FOLFIRI (group B) and FOLFOX7 (group C) for two cycles, respectively. The response rate and changes in tumor marker levels were observed. **Results** The tumor response rate was 43.3% in group A, 27.7% in group B and 30.0% in group C. The disease control rate (complete response+partial response+stable disease) was 80% in group A, 53.3% in group B and 50.0% in group C. Obvious changes in tumor marker levels were observed in the 3 groups after treatment, which were most conspicuous in group A ($P<0.05$). **Conclusion** The addition of Avastin to irinotecan chemotherapy results in significant improvement of clinical efficacy in patients with metastatic colorectal cancer.

Key words: Avastin; irinotecan; colorectal neoplasms; biomarker; FOLFIRI; FOLFOX7

近年来结直肠癌的发病率在我国呈上升趋势,在进行根治性手术的病人中,约有50%的患者将会复发^[1]。对于术后复发或转移的患者目前较有效的姑息性化疗方案有以伊立替康为主的联合化疗方案(FOLFIRI)和以奥沙利铂为主的联合化疗方案(FOLFOX系列)等,但其疗效还有待提高。目前研制的抗表皮生长因子受体的新药贝伐单抗(Avastin)对转移性结直肠癌显示出了明显的疗效。我科自2004年6月~2005年12月,采用贝伐单抗联合伊立替康(CPT-11)方案治疗晚期结直肠癌30例,现总结如下。

1 对象和方法

1.1 研究对象

90例患者中男59例、女31例,年龄25~72岁,中位年龄51岁;全部病例均经病理学或细胞学证实;高分化腺癌27例、中分化腺癌24例、低分化腺癌26例、黏液腺癌13例。临床有可评价的客观指标,可测

量原发灶或转移灶经CT、MRI证实;预计生存期 ≥ 3 个月;PS评分 ≤ 2 分,心肝肾骨髓功能基本正常,心电图基本正常;既往接受过化疗的病人至少停止化疗1个月以上。

1.2 治疗方法

90例患者随机分为A、B、C治疗组,每组30例,3组病例临床特征差异无显著性。A组治疗方案:Avastin(罗氏公司产)5 mg/kg d1, CPT-11 125 mg/m² d1, CF 200 mg/m² d1-d2, 5-FU 400 mg/m² 静脉推注以及600 mg/m² 22 h连续输注, d1-d2, 2周重复1次; B组(FOLFIRI方案):CPT-11 125 mg/m² d1, CF 200 mg/m² d1-d2, 5-FU 400 mg/m² 静脉推注以及600 mg/m² 22 h连续输注, d1-d2, 2周重复1次; C组(FOLFOX7方案):L-OHP(法国赛诺菲公司产,商品名乐沙定)130 mg/m² d1, CF 400 mg/m² d1, 5-FU 2.4 g/m² 深静脉连续滴注46 h, 2周重复1次。均连续6个周期评价疗效。

1.3 观察指标

疗效评价按WHO推荐的评价标准判定^[1],治疗前对瘤灶应有CT、胸部X线等影像学检查及组织多肽特异性抗原(TPS)、癌抗原(CA242)和癌胚抗原(CEA)3种肿瘤标志物检查。治疗期间详细记录病灶

收稿日期:2006-02-28

作者简介:郑航(1965-),男,在读博士研究生,主治医师,E-mail:zhengh@fimmu.com

通讯作者:罗荣城,教授,博士生导师,E-mail:lrc@nfhoc.com

变化情况,每周查血常规和肝肾功能。

1.4 检测方法

TPS、CEA 和 CA242 测定均采用 ELISA 方法检测,试剂盒由瑞典 CanAg 公司提供,测定程序按试剂盒所附操作说明书进行。TPS、CEA 和 CA242 表达水平分别以 U/L、ng/ml 和 U/ml 表示。

1.5 统计学处理

采用 SPSS10.0 软件包行 χ^2 检验和 One-way ANOVA。

2 结果

2.1 近期疗效

A 组 30 例入选病例中 2 例达到完全缓解(CR),部分缓解(PR)11 例,病情稳定(SD)11 例,病情进展(PD)6 例,有效率为 43.3%,疾病控制率(CR+PR+SD)80%。B 组 30 例入选病例中 0 例达到 CR,PR 者 8 例,SD 者 8 例,PD 者 14 例,有效率为 27.7%,疾病控制率 53.3%。C 组 30 例入选病例中 0 例达到 CR,PR 者 9 例,SD 者 6 例,PD 者 15 例,有效率为 30%,疾病控制率 50%。3 组间比较,A 组有效率和疾病控制率均高于 B 组和 C 组,但无统计学差异($P>0.05$);A 组疾病控制率均显著优于 B 组和 C 组 ($P<0.01$),而 B 组和 C 组间则无明显差别($P>0.05$)。A、B 和 C 组的 3 种血清肿瘤标志物 TPS、CEA 和 CA242 浓度在治疗前后均有明显变化,其中以 A 组变化最为显著 ($P<0.05$,表 1)。

表 1 3 组治疗前后血清肿瘤标志物浓度的变化

Tab.1 Changes of serum tumor biomarker concentrations in the 3 groups

Group	TPS (U/L)			CEA (ng/ml)			CA242 (U/ml)		
	Before	After	Difference	Before	After	Difference	Before	After	Difference
A	452±254	125±90	253±126	54±11	20±10	30±12	80±28	38±20	45±18
B	408±231	265±124	153±106	49±15	32±12	18±16	78±20	52±18	28±22
C	398±200	253±110	178±101	50±18	28±10	15±18	82±22	48±28	30±16

Group A: Avastin plus irinotecan; GroupB: FOLFIRI; Group C: FOLFOX7. TPS: Tissue polypeptide specific antigen; CEA: Carcinoembryonic antigen; CA242: Carcinoma antigen 242. There were significant changes in TPS, CEA and CA242 after chemotherapy in groups A, B and C ($P<0.000$).

2.2 不良反应

A 组非血液系统不良反应为高血压、中性粒细胞减少、急性胆碱能综合征及迟发性腹泻等,所有的毒副作用均为 I~II 度。经相应处理后能缓解,无 1 例因毒副作用退出,不影响治疗的连续性。

3 讨论

多年以来,5-FU 一直是治疗晚期结直肠癌的首选药物,5-FU/CF 成为结直肠癌辅助化疗的标准方

案,但治疗失败后尚缺乏进一步治疗的有效药物。新的高效化疗药物奥沙利铂和伊立替康的出现,与 5-FU/CF 联合化疗,能够增加晚期结直肠癌患者的有效率,延长患者的无病生存期,提高无进展生存期,改善生活质量,疗效确切,在临床得到广泛的应用^[2,3]。近年来,结直肠癌的内科治疗进展方面,最引人注目的莫过于 Avastin 的应用。研究表明新生血管是肿瘤发生、增殖、侵袭的重要因素,血管内皮生长因子(VEGF)是影响新生血管形成的必要条件。VEGF 的过表达与结直肠癌的侵袭力、血管密度转移和复发预后密切相关。VEGF 过表达的恶性肿瘤患者的预后较差。Avastin(Bevacizumab)是新型抗 VEGF 的重组人源化单克隆抗体,主要通过中和 VEGF,阻断其与内皮细胞上的受体结合而发挥抗血管效应。其次,它可以降低肿瘤间质液体压力,从而有利于化疗药物到达肿瘤部位发挥抗肿瘤作用^[4]。2004 年 Hurwitz 等^[5]报道 IFL 方案联合 Avastin 治疗晚期结直肠癌的 III 期随机对照研究,结果显示伊立替康联合 Avastin 比单用 IFL 方案表现出更好的无病生存期、有效率和中位生存时间。因疗效显著,FDA 将其列入快速审批通道,并于 2004 年 2 月 26 日批准该药上市作为晚期结直肠癌的一线用药^[6]。它是第一个被美国 FDA 批准通过抑制血管生成发挥抗癌作用的新药。2005 年 ASCO 年会上 Giantonio 等^[7]报告的 ECOG 3200 研究结果均显示,FOLFOX 4 联合 Avastin 比单用 FOLFOX 方案可提高疗效,延长患者生存期。

本研究显示,Avastin 联合 CPT-11 方案治疗晚期结直肠癌的近期有效率为 43.3%,高于对照组 FORFIRI 和 FOLFOX7 方案,与国外研究结论基本一致^[8]。因为样本量小,未能表现出统计学差异。但在疾病控制率方面 A 组为 80%,明显高于 B 组和 C 组($P<0.01$)。这一结果显示联合用药的优势。国外的研究也提示在任何一个联合化疗组,联合应用 Avastin 均可在治疗疗效上有明显的改善^[9]。此外,Avastin 应用出现的毒副作用,主要为 I、II 度,患者均可耐受,显示出较好的安全性。

肿瘤标志物是细胞在癌变的发生、发展、浸润及转移过程中所分泌的一些活性物质,它们存在于癌组织及宿主体液内。在肿瘤的诊断、评价疗效和判断预后方面有一定的临床价值。为了探讨肿瘤标志物的变化能否反映出疗效的差异,我们选取了 3 个对结直肠癌的诊断预后有意义的肿瘤标志物 CEA、CA242 和 TPS 作为监测指标^[10,11]。检测了治疗前后患者血清中

TPS、CEA 和 CA242 浓度变化,来判断 3 组方案的疗效。治疗前 3 者均明显高于正常范围,经过有效治疗,3 组不仅肿瘤大小明显变化,肿瘤标志物均较治疗前明显降低,其中以 Avastin 联合伊立替康的方案较明显,且较 B、C 组有明显差异($P<0.05$)。

我们的结果支持 Avastin 联合伊立替康的方案对晚期结直肠癌疗效优于 FOLFIRI 方案和 FOLFOX7 方案,毒副作用可以耐受,值得推广应用。肿瘤标志物的检测,对治疗效果的评判是有价值的,可以作为疗效监测的一种手段。

参考文献:

- [1] 孙燕,周际昌. 临床肿瘤内科学[M]. 第4版,北京:人民卫生出版社,2003:336,348.
- [2] Vamvakas L, Kakolyris S, Kouroussis C, et al. Irinotecan (CPT-11) in combination with infusional 5-fluorouracil and leucovorin (de Gramont Regimen) as first-line treatment in patients with advanced colorectal cancer: a multicenter phase II study[J]. *Am J Clin Oncol*, 2002, 25(1): 65-70.
- [3] Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A multicentre randomised trial[J]. *Lancet*, 2000, 355(9209): 1041-7.
- [4] Salgaller ML. Technology evaluation: bevacizumab, Genentech/Roche[J]. *Curr Opin Mol Ther*, 2003, 5(6): 657-67.
- [5] 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): 2335-42.
- [6] Gatto B. Monoclonal antibodies in cancer therapy[J]. *Curr Med Chem Anti-Canc Agents*, 2004, 4(5): 411-4.
- [7] Giantonio B, Catalano P, Meropol N, et al. High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200 [C]. 2005 ASCO Annual Meeting.
- [8] Hurwitz H. Integrating the anti-VEGF-A humanized monoclonal antibody bevacizumab with chemotherapy in advanced colorectal cancer[J]. *Clin Colorect Cancer*, 2004, (Suppl 2): S62-8.
- [9] Susman E. Bevacizumab adds survival benefit in colorectal cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6(3): 136.
- [10] 朱玉琨,瞿良,袁荣国,等. 结直肠癌患者血清 CA242-191CEA 水平测定的临床意义[J]. *肿瘤研究与临床*, 2004, 16(4): 227-8.
- [11] 林金星,崔现,许东哲,等. 血清标志物 CA242、CEA 在大肠癌中的比较[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2002, 9(5): 94-5.

腹腔镜监视下 I 期经肛门巨结肠根治术 10 例报告

One-stage transanal rectosigmoidectomy by laparoscopy for Hirschsprung's disease: report of 10 cases

梁健升,李宇洲,姚干,杨庆堂,张庆峰(佛山市第一人民医院小儿外科,广东 佛山 528000)

关键词:腹腔镜;Hirschsprung 病/外科学;经肛门一期拖出术

中图分类号:R574.62 文献标识码:A 文章编号:1673-4254(2006)05-0691-02

1998 年, Torre^[1]首先提出治疗先天性巨结肠采用一期经肛门拖出术(transanal endorectal pull-through or transanal surgery, TAS),手术经肛门施行,不需开腹或应用腹腔镜技术游离肠管。该术式具有简便、合并症少、费用低、创伤小等优点,在国内尤其是经济欠发达或没有腹腔镜技术的地区得到迅速开展,然而该术式视野仅限于肛门区,术中腹腔内情况难以发现,如结肠系膜出血、结肠扭转、拖下吻合的结肠张力过大、腹腔内脏器(大网膜、小肠、卵巢)嵌入肌鞘内等。基于此我们采用微型腹腔镜监视下完成该手术,取得良好的效果,现报告如下。

1 资料和方法

收稿日期:2005-07-13

作者简介:梁健升(1968-),男,1993年毕业于中山医科大学,副主任医师,电话:0757-83833633-2815

1.1 临床资料

10 例中,男 6 例、女 4 例。年龄 1 个月~6 岁,平均年龄 3 岁。均有典型的临床症状和体征,根据术前钡灌肠 X 线检查估计狭窄段范围在直肠、乙状结肠远端的常见型或短段型巨结肠,且扩张段局限于结肠脾曲以下的病例采用此术式。

1.2 方法

术前肠道准备与一般巨结肠根治术相同,采用气管内全麻,截石位,脐上皱褶切口 4 mm 穿刺建立低压(8 mmHg)气腹置入微型腹腔镜(直径 3.5 或 4 mm),镜下观察扩张段水平,评估能否采用此术式。消毒直肠、扩肛。用自行设计的肛门牵开器暴露肛门(图 1)。切口设计在直肠后壁齿状线上 1 cm,直肠前壁齿状线 3 cm,呈前高后低斜口。先切开直肠后壁粘膜,将其与肌层分开,建立正确的解剖层次。向两侧壁扩展,达直肠前壁,游离直肠粘膜成粘膜管,直至肌鞘游离可拖出肛门(图 2),打开肌鞘进腹,横断肌鞘一周,直视下边拖出结肠边分离结扎结肠系膜至肠管直径及外观接近正常肠管,在预定切除