

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research曲氟尿苷替匹嘧啶治疗晚期结直肠癌患者的
临床研究Clinical trial of trifluridine – tipiracil hydrochloride combination therapy in patients
with advanced colorectal cancer韩 力, 于 韬, 杨 明,
褚来利(徐州市第一人民医院 肿瘤中心, 江苏 徐州
221000)HAN Li, YU Tao,
YANG Ming, CHU Lai-li(Cancer Center, Xuzhou First People's
Hospital, Xuzhou 221000, Jiangsu
Province, China)作者简介: 韩力(1990-), 男, 主治医师, 主要
从事消化系统肿瘤方面的临床工作
和研究

通信作者: 于韬, 副主任医师

MP: 13852082126

E-mail: glacieryoo@outlook.com

摘要:目的 观察曲氟尿苷替匹嘧啶片与替雷利珠单抗注射液、呋喹替尼胶囊联合用于二线治疗后病情进展的晚期结直肠癌患者中的临床疗效和安全性。
方法 将二线治疗进展后的晚期结直肠癌患者, 根据治疗方法分为对照组与试验组。对照组患者接受替雷利珠单抗注射液 200 mg 联合呋喹替尼胶囊 5 mg 治疗, 试验组接受 25 mg · m⁻² 曲氟尿苷替匹嘧啶片联合替雷利珠单抗注射液、呋喹替尼胶囊治疗, 以 21 天为一个周期, 2 组均连续治疗 3 个周期。比较 2 组临床疗效、肿瘤标志物水平、血管生成因子水平、安全性评价、生存情况。**结果** 本研究共入组患者 86 例, 对照组 45 例, 试验组 41 例。治疗后, 对照组和试验组的疾病控制率分别为 48.89% (22 例/45 例) 和 73.17% (30 例/41 例), 糖类抗原 125 分别为 (51.97 ± 6.49) 和 (48.17 ± 4.55) U · mL⁻¹, 细胞角质蛋白 19 片段抗原 21-1 水平分别为 (24.41 ± 4.54) 和 (21.53 ± 3.56) μg · L⁻¹, 癌胚抗原分别为 (30.84 ± 6.42) 和 (27.76 ± 4.44) ng · mL⁻¹, 血管内皮生长因子 (VEGF) 分别为 (97.82 ± 16.74) 和 (90.29 ± 16.74) pg · mL⁻¹, 血管生成素 (Ang) - 1 分别为 (11 829.14 ± 1 367.27) 和 (12 612.20 ± 1 889.47) pg · mL⁻¹, Ang - 2 分别为 (486.90 ± 113.66) 和 (430.59 ± 76.93) pg · mL⁻¹, 白细胞介素 (IL) - 8 分别为 (10.54 ± 2.39) 和 (9.05 ± 1.85) pg · mL⁻¹, 中位无进展生存期分别为 11 个月和 16 个月, 试验组的上述指标与对照组比较, 在统计学上差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。试验组和对照组的主要药物不良反应有恶心呕吐、白细胞减少、贫血、血小板减少、血便、谷丙转氨酶升高、手足综合征、甲状腺功能减退、口腔黏膜炎症、高血压、蛋白尿。试验组和对照组的各药物不良反应发生率比较, 在统计学上差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 曲氟尿苷替匹嘧啶片联合替雷利珠单抗注射液、呋喹替尼胶囊可以显著提高二线治疗进展后晚期结直肠癌患者的临床疗效, 且能延长无进展生存期, 降低血管生成因子水平, 有一定的安全性。

关键词: 曲氟尿苷替匹嘧啶片; 替雷利珠单抗注射液; 呋喹替尼胶囊; 疗效; 晚期结直肠癌

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.23.003

中图分类号: R735.34 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)23-3315-06

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and safety of trifluridine – tipiracil hydrochloride tablets combined with tislelizumab injection and fruquintinib capsules in advanced colorectal cancer patients after progression in second – line treatment. **Methods** Advanced colorectal cancer patients who had progression after second – line treatment were divided into the control group and the treatment group according to the treatment methods. The control group received

tislelizumab injection 200 mg combined with fruquintinib capsules 5 mg, and the treatment group received 25 mg · m² trifluridine – tipiracil hydrochloride tablets combined with tislelizumab injection and fruquintinib capsules. A 21 – day period was considered as one cycle, and both groups were treated continuously for 3 cycles. Clinical efficacy, tumor marker levels, angiogenesis factor levels, safety evaluation and survival were compared between the two groups. **Results** This study enrolled 86 patients in total. The control group consisted of 45 patients, while the treatment group had 41 patients. After treatment, the disease control rates of the control group and the treatment group were 48.89% (22 cases/45 cases) and 73.17% (30 cases/41 cases), respectively; the levels of carbohydrate antigen 125 were (51.97 ± 6.49) and (48.17 ± 4.55) U · mL⁻¹, respectively; the levels of cytokeratin 19 fragment antigen 21 – 1 were (24.41 ± 4.54) and (21.53 ± 3.56) μg · L⁻¹, respectively; the levels of carcinoembryonic antigen were (30.84 ± 6.42) and (27.76 ± 4.44) ng · mL⁻¹, respectively; the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) were (97.82 ± 16.74) and (90.29 ± 16.74) pg · mL⁻¹, respectively; the levels of angiopoietin (Ang) – 1 were (11 829.14 ± 1 367.27) and (12 612.20 ± 1 889.47) pg · mL⁻¹, respectively; the levels of Ang – 2 were (486.90 ± 113.66) and (430.59 ± 76.93) pg · mL⁻¹, respectively; the levels of interleukin (IL) – 8 were (10.54 ± 2.39) and (9.05 ± 1.85) pg · mL⁻¹, respectively; and the median progression free survival periods were 11 and 16 months, respectively. The above indicators of the treatment group were statistically significant different compared with the control group (all $P < 0.05$). The main adverse drug reactions in the treatment group and the control group were nausea and vomiting, leukopenia, anemia, thrombocytopenia, hematochezia, elevated alanine aminotransferase, hand – foot syndrome, hypothyroidism, oral mucositis, hypertension and proteinuria. There was no statistically significant difference in the incidence of adverse drug reactions between the treatment group and the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** Trifluridine – tipiracil hydrochloride tablets combined with tislelizumab injection and fruquintinib capsules can significantly improve the clinical efficacy in patients with advanced colorectal cancer who progressed after second – line treatment, prolong progression – free survival, reduce angiogenesis factor levels, and have a certain degree of safety. **Key words:** trifluridine – tipiracil hydrochloride tablets; tislelizumab injection; fruquintinib capsule; advanced colorectal cancer; efficacy

结直肠癌为常见消化道恶性肿瘤,全球发病率第3、死亡率第2^[1]。据报道,大约20%~25%的患者在初始诊断时就已出现转移,尽管通过多线化疗、靶向及免疫治疗等手段可延长转移性结直肠癌患者生存期,但二线治疗进展后的三线及后线治疗选择有限,疗效欠佳^[2]。曲氟尿苷替匹嘧啶为口服细胞毒性药物,可联合贝伐珠单抗和伊立替康显著提高重度难治性结直肠癌患者的生存率,同时保持可控的毒性特征^[3-4]。程序性细胞死亡1抑制剂(如替雷利珠单抗)可以抑制肿瘤免疫逃逸,有研究表明,呋喹替尼(抗血管生成药物)与其联用能够提升免疫治疗响应率,增强抗肿瘤疗效^[5]。目前,有关曲氟尿苷替匹嘧啶联合替雷利珠单抗、呋喹替尼在二线治疗进展后的晚期结直肠癌患者中的临床应用尚需进一步研究。本研究旨在为二线治疗失败的晚期结直肠癌患者提供新型综合治疗方案。

材料、对象与方法

1 研究对象

2023年1月至2024年8月以本院收治的二线治疗后病情进展的晚期结直肠癌患者纳入为研究对象。本研究经徐州市第一人民医院伦理委员会批准伦理批号为xyll[2025]046号。

诊断与入选标准 ①符合《中国结直肠癌诊疗规范》^[6]中关于晚期结直肠癌的诊断标准,经结肠镜检查证实,肿瘤淋巴转移分期≥ⅢB期,病理明确为腺癌;②18岁≤年龄≤75岁;③影像学明确有至少1个可测量病灶;④卡氏评分^[7]达到60分及以上;⑤曾接受标准二线治疗失败;⑥东部肿瘤协作组体能状态评分^[8]0~1分;⑦临床资料完整。

排除标准 ①合并其他恶性肿瘤或免疫系统疾病者;②合并严重的凝血功能疾病者;③患有精神疾病或认知功能障碍疾病者;④严重心疾病和肝肾功能

异常者;⑤合并无法控制的高血压者;⑥重度肺功能障碍者;⑦处于妊娠期或哺乳期。

2 药品、试剂与仪器

替雷利珠单抗注射液,规格:10 mL/100 mg,批号:202206006,批准文号:国药准字 S20190045,广州百济神州生物制药有限公司生产;曲氟尿苷替匹嘧啶片,规格:15 mg,批号:220731132,批准文号:国药准字 H20213714、规格:20 mg,批号:220830132,批准文号:国药准字 H20213715,均由正大天晴药业股份有限公司生产;呋喹替尼胶囊,规格:1 mg,批号:220511A,批准文号:国药准字 H20180015,苏州和记黄埔医药有限公司生产。

AU640 全自动生化分析仪,日本 Olympus 公司产品;ST-360 酶标仪,上海科华公司产品。

3 分组与治疗方法

依据治疗方案分为对照组与试验组。对照组用替雷利珠单抗联合呋喹替尼治疗,替雷利珠单抗注射液 200 mg,每 21 天 1 次,呋喹替尼胶囊剂量为 5 mg,口服 14 天停 7 天,21 天为 1 个周期。试验组接受曲氟尿苷替匹嘧啶联合替雷利珠单抗、呋喹替尼治疗,曲氟尿苷替匹嘧啶片 $25\text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,第 1~5 天、8~12 天,每日早、晚餐后口服,21 天为 1 个周期,替雷利珠、呋喹替尼用法用量同对照组。2 组均完成共计 3 个周期的治疗。

4 观察指标与疗效判定

肿瘤标志物水平^[9] 采集患者在接受治疗前以及完成 3 个周期的治疗后的空腹静脉血,以 $3\,000\text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,取上清,用全自动化学发光仪测定糖类抗原(carbohydrate antigen,CA)125、细胞角质蛋白 19 片段抗原 21-1(cytokeratin19 fragment antigen 21-1,CYFRA21-1)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)水平。

血管生成因子水平^[10] 在接受治疗前以及完成 3 个周期的治疗后,用酶联免疫法检测患者的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)、白细胞介素(interleukin,IL)-8、血管生成素(angiopoietin,Ang)-1 和 Ang-2 水平。

临床疗效评价^[11] 参照 response evaluation criteria in solid tumors(RECIST) 1.1 版进行疗效评价:①完全缓解(complete response,CR):患者病灶全部消失;②部分缓解(partial response,PR):病灶长径总和降幅达到或超过 30%;③疾病进展(progressive disease,PD):增幅大于 20%,或在治疗过程中确认出现新的病灶;④疾病稳定(stable disease,SD):处于

PR、PD 之间的状态。将在治疗中获得 CR、PR、SD 的患者例数进行汇总,并计算其占全部接受治疗患者总数的比例,为 DCR。将在治疗中获得 CR、PR 的患者例数进行汇总,并计算其占全部接受治疗患者总数的比例,为客观有效率(objective response rate,ORR)。

安全性评价^[12] 将药物不良反应严重程度用 1 至 5 级进行划分,第 1 级代表轻度症状,第 2 级对应中度表现,第 3 级属于重度表现,第 4 级是指威胁生命安全、需要采取紧急救治措施的情况,而第 5 级则代表导致死亡的情况。

生存情况^[13] 通过门诊复查、电话等方式对患者进行随访,随访从患者接受治疗起,截止到 2025 年 1 月 31 日。统计分析 2 组患者无进展生存期(progression free survival,PFS)。

5 统计学处理

用 SPSS 24.0 软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间与组内比较用独立与配对样本 t 检验。计数资料用率(%)表示,比较用卡方或 Fisher 精确检验。用 Kaplan-Meier 估计无进展生存率,并绘制生存曲线行 Log-rank 检验。

结 果

1 一般资料

共纳入 86 例,对照组 45 例、试验组 41 例。2 组患者年龄、性别、病灶直径、分化程度、微卫星状态、转移部位、东部肿瘤协作组体能状态评分、呋喹替尼实际给药剂量、体质量指数等一般资料对比,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),组间具有可比性,见表 1。

2 2 组患者肿瘤标志物水平的比较

经 3 个周期治疗后,2 组患者的 CA125、CEA 和 CYFRA21-1 水平均显著降低(均 $P < 0.05$),且试验组均低于对照组,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 2。

3 2 组患者血管生成因子水平的比较

经 3 个周期治疗后,2 组 Ang-1 水平显著升高($P < 0.05$),且试验组显著更高($P < 0.05$);VEGF、Ang-2 和 IL-8 水平均显著降低(均 $P < 0.05$),且试验组均显著低于对照组(均 $P < 0.05$),见表 3。

4 2 组患者的临床疗效评价

治疗后,2 组患者的 ORR 在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$);试验组患者的 DCR 高于对照组,在统计学上差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

5 安全性评价

2组患者中多数药物不良反应为1~2级,3级少见,未见4~5级,2组各药物不良反应发生率比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表5。

6 2组患者的生存情况比较

所有患者随访时间为5~19个月,中位随访时间12个月。对照组中位PFS为11个月,试验组的中位PFS为16个月,试验组的PFS显著高于对照组($\text{Log-rank } \chi^2=6.778, P=0.009$),见图1。

表4 2组患者的临床疗效评价($n, \%$)

Table 4 Clinical efficacy evaluation of the two groups($n, \%$)

Item	Control($n=45$)	Treatment($n=41$)
CR	0(0)	2(4.88)
PR	6(13.33)	8(19.51)
SD	16(35.56)	20(48.78)
PD	23(51.11)	11(26.83)
ORR	6(13.33)	10(24.39)
DCR	22(48.89)	30(73.17)*

DCR: Disease control rate; CR: Complete response; SD: Stable disease; ORR: Objective response rate; PD: Progressive disease; PR: Partial response; Compared with the control group, * $P<0.05$.

表1 2组患者一般资料的比较

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups

Item	Control($n=45$)	Treatment($n=41$)
Gender($n, \%$)		
Male	31(68.89)	25(60.98)

表2 2组患者肿瘤标志物水平的比较($\bar{x} \pm s$)

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

Item	Control($n=45$)		Treatment($n=41$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
CA125($\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$)	93.25 $\pm$ 11.75	51.97 $\pm$ 6.49 ^{###}	91.28 $\pm$ 8.81	48.17 $\pm$ 4.55 ^{###**}
CYFRA21-1($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	45.26 $\pm$ 7.55	24.41 $\pm$ 4.54 ^{###}	45.89 $\pm$ 4.49	21.53 $\pm$ 3.56 ^{###**}
CEA($\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1}$)	57.22 $\pm$ 9.31	30.84 $\pm$ 6.42 ^{###}	59.42 $\pm$ 6.97	27.76 $\pm$ 4.44 ^{###}

CA: Carbohydrate antigen; CYFRA21-1: Cytokeratin19 fragment antigen 21-1; CEA: Carcinoembryonic antigen; Compared with control group at the same time, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; Compared with before treatment in the same group, ^{###} $P<0.001$.

表3 2组患者的血管生成因子水平的比较($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}, \bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of angiogenesis factor levels between the two groups ($\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}, \bar{x} \pm s$)

Item	Control($n=45$)		Treatment($n=41$)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
VEGF	296.65 $\pm$ 56.56	97.82 $\pm$ 16.74 ^{###}	296.24 $\pm$ 57.28	90.29 $\pm$ 16.74 ^{###*}
Ang-1	3 295.55 $\pm$ 569.72	11 829.14 $\pm$ 1 367.27 ^{###}	3 381.25 $\pm$ 564.96	12 612.20 $\pm$ 1 889.47 ^{###*}
Ang-2	1 994.55 $\pm$ 399.81	486.90 $\pm$ 113.66 ^{###}	1 970.16 $\pm$ 389.26	430.59 $\pm$ 76.93 ^{###**}
IL-8	21.62 $\pm$ 3.55	10.54 $\pm$ 2.39 ^{###}	20.70 $\pm$ 4.07	9.05 $\pm$ 1.85 ^{###**}

VEGF: Vascular endothelial growth factor; Ang: Angiotensin; IL: Interleukin; Compared with control group at the same time, * $P<0.05$, ** $P<0.01$, ^{###} $P<0.001$; Compared with before treatment in the same group, ^{###} $P<0.001$.

续表1

Item	Control($n=45$)	Treatment($n=41$)
Female	14(31.11)	16(39.02)
Age(years, $\bar{x} \pm s$)	59.62 $\pm$ 6.89	57.73 $\pm$ 8.96
BMI($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}, \bar{x} \pm s$)	22.04 $\pm$ 1.88	22.00 $\pm$ 1.74
ECOG Score($n, \%$)		
0 point	21(46.67)	19(46.34)
1 point	24(53.33)	22(53.66)
Lesion Diameter($n, \%$)		
$\geq 5.0 \text{ cm}$	29(64.44)	24(58.54)
$< 5.0 \text{ cm}$	16(35.56)	17(41.46)
Differentiation Grade($n, \%$)		
Well/Moderately differentiated	34(75.56)	24(58.54)
Poorly differentiated	11(24.44)	17(41.46)
MSI Status($n, \%$)		
MSS	27(60.00)	29(70.73)
MSI-H	0(0.00)	0(0.00)
Unknown	18(40.00)	12(29.27)
Metastatic Sites($n, \%$)		
Lymph node	21(46.67)	22(53.66)
Lung	11(24.44)	8(19.51)
Liver	22(48.89)	16(39.02)
Other	3(6.67)	5(12.20)
Actual dosage distribution of fruquintinib($n, \%$)		
3 $\text{mg} \cdot \text{time}^{-1}$	8(17.78)	7(17.07)
4 $\text{mg} \cdot \text{time}^{-1}$	9(20.00)	8(19.51)
5 $\text{mg} \cdot \text{time}^{-1}$	28(62.22)	26(63.41)

BMI: Body mass index; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; MSI: Microsatellite instability; MSS: Microsatellite stable; MSI-H: Microsatellite instability-high; Control group: Received tislelizumab combined with fruquintinib; Treatment group: Received trifluridine-tipiracil hydrochloride combined with tislelizumab and fruquintinib.

表 5 2 组药物不良反应发生情况的比较(*n*, %)

Table 5 Comparison of incidences of drug adverse reactions between two groups (*n*, %)

Item	Control(<i>n</i> = 45)				Treatment(<i>n</i> = 41)			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Total incidence rate	1 grade	2 grade	3 grade	Total incidence rate
Nausea and vomiting	7(15. 56)	5(11. 11)	0(0. 00)	12(26. 67)	8(19. 51)	6(14. 63)	0(0. 00)	14(34. 15)
Leukopenia	5(11. 11)	3(6. 67)	2(4. 44)	10(22. 22)	6(14. 63)	4(9. 76)	3(7. 32)	13(31. 71)
Anemia	8(17. 78)	5(11. 11)	1(2. 22)	14(31. 11)	8(19. 51)	4(9. 76)	2(4. 88)	14(34. 15)
Thrombocytopenia	5(11. 11)	3(6. 67)	0(0. 00)	8(17. 78)	4(9. 76)	1(2. 44)	1(2. 44)	6(14. 63)
Hematochezia	3(6. 67)	2(4. 44)	0(0. 00)	5(11. 11)	4(9. 76)	2(4. 88)	0(0. 00)	6(14. 63)
Elevation of alanine aminotransferase	8(17. 78)	5(11. 11)	2(4. 44)	15(33. 33)	6(14. 63)	3(7. 32)	1(2. 44)	10(24. 39)
Hand – foot syndrome	3(6. 67)	2(4. 44)	0(0. 00)	5(11. 11)	6(14. 63)	2(4. 88)	1(2. 44)	9(21. 95)
Hypothyroidism	4(8. 89)	2(4. 44)	0(0. 00)	6(13. 33)	5(12. 20)	2(4. 88)	0(0. 00)	7(17. 07)
Oral mucosal inflammation	3(6. 67)	3(6. 67)	0(0. 00)	6(13. 33)	6(14. 63)	4(9. 76)	0(0. 00)	10(24. 39)
Hypertension	5(11. 11)	3(6. 67)	2(4. 44)	10(22. 22)	6(14. 63)	1(2. 44)	1(2. 44)	8(19. 51)
Proteinuria	4(8. 89)	1(2. 22)	1(2. 22)	6(13. 33)	5(12. 20)	2(4. 88)	1(2. 44)	8(19. 51)

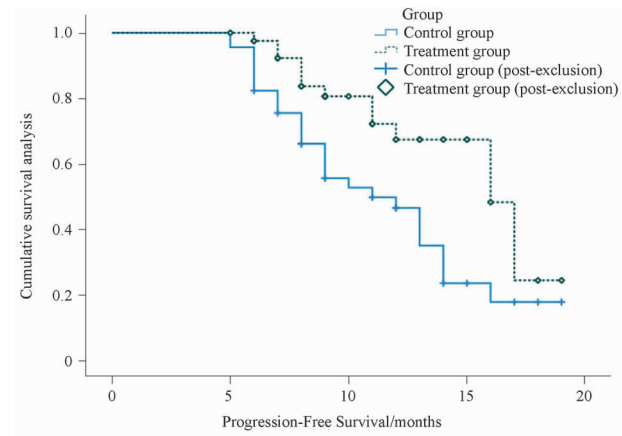


图 1 2 组患者的无进展生存期曲线

Figure 1 Progression – free survival curves for the two groups

讨 论

转移性结直肠癌的治疗重点是延长生存期、改善肿瘤相关症状、抑制肿瘤进展和维持患者生活质量。一二线全身治疗通常包括基于氟尿嘧啶/卡培他滨、伊立替康/奥沙利铂的化疗方案结合或不结合靶向治疗,然而由于耐药和疾病进展问题,标准二线治疗失败的患者预后仍较差^[5]。瑞戈非尼、呋喹替尼与曲氟尿苷替匹嘧啶是已获公认并广泛应用的三线治疗药物^[14-15]。曲氟尿苷替匹嘧啶是一种新型口服联合药物,用于治疗对标准化疗耐药或不耐受的转移性结直肠癌患者,由曲氟尿苷和胸苷磷酸化酶抑制剂(替匹嘧啶)组成,其作用是抑制肿瘤 DNA 合成和增强药物

稳定性。呋喹替尼是一种靶向 VEGF 受体 1~3 的多激酶抑制剂,可以通过减少血管生成、重编程血管结构以及增加肿瘤微环境中 CD8⁺ T 淋巴细胞亚群的浸润来增强免疫检查点抑制剂治疗微卫星稳定型结直肠癌的抗肿瘤疗效。研究表明,曲氟尿苷替匹嘧啶联合呋喹替尼治疗难治性转移性结直肠癌患者的 ORR、DCR、PFS 和总生存期分别为 9.4%、75%、6.5 个月和 13.5 个月^[16];在不适合强化治疗的转移性结直肠癌患者中,曲氟尿苷替匹嘧啶联合贝伐珠单抗疗法可以使 PFS、总生存期分别达到 9.4 个月、22.3 个月^[17]。本研究发现,治疗后,试验组的 DCR 和 PFS 均显著高于对照组,且各药物不良反应总发生率在统计学上差异无统计学意义,说明曲氟尿苷替匹嘧啶联合替雷利珠单抗、呋喹替尼的耐受性及疗效更好。原因可能为呋喹替尼通过抑制 VEGF 受体介导的血管生成,不仅能抑制肿瘤血供,还能够促使肿瘤血管正常化,改善肿瘤微环境,增加细胞毒性 T 淋巴细胞的浸润,从而可能增强替雷利珠单抗的疗效^[18];曲氟尿苷替匹嘧啶除直接干扰肿瘤细胞 DNA 合成外,还可能诱导肿瘤细胞免疫原性死亡,为免疫治疗提供基础^[19];呋喹替尼通过改善肿瘤血流灌注和血管通透性,可能促进曲氟尿苷替匹嘧啶在肿瘤组织的递送,增强其细胞毒效应。3 者联合可能从靶向血管生成、激活抗肿瘤免疫、直接细胞毒作用层面产生协同抗肿瘤效应。

在肿瘤标志物方面,试验组 CA125、CEA、CYFRA21-1 水平均低于对照组,反映了联合疗法对肿瘤负荷的有效控制,可源于 3 者协同作用对肿瘤细

胞增殖和存活的直接抑制,以及免疫系统激活后对肿瘤细胞的清除增强。肿瘤组织内新血管生成为肿瘤细胞快速增殖提供了物质基础,VEGF、Ang-1、Ang-2和IL-8是血管生成因子。本研究发现,治疗后,试验组IL-8、Ang-2和VEGF水平均低于对照组,说明曲氟尿苷替匹嘧啶联合替雷利珠单抗、呋喹替尼可抑制血管生成因子表达。其原因可能不仅与呋喹替尼直接抗血管生成有关,还可能与血管正常化后改善肿瘤组织血流灌注和药物输送、增加曲氟尿苷替匹嘧啶在肿瘤局部浓度,进而增强整体抗肿瘤效果相关。

本研究提示:曲氟尿苷替匹嘧啶联合替雷利珠单抗、呋喹替尼可显著提高二线治疗进展后晚期结直肠癌患者的临床疗效,有一定的安全性,且能延长无进展生存期,降低血管生成因子水平。但本研究为回顾性研究,样本量较小且为单中心设计;随访时间有限,缺乏总生存期数据,未来仍需通过大规模、前瞻性、多中心的临床试验加以验证。

参考文献:

- [1] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(1): 12—49.
- [2] 边江昱, 何文婷, 王学谦, 等. 祛邪胶囊联合呋喹替尼治疗转移性结直肠癌并延长三线阶段生存的临床研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2024, 47(12): 1759—1768.
- [3] MICHL G M, VOGT F M, NOURIANI A, et al. Long-term progression-free survival of a pre-treated patient with metastatic colorectal cancer receiving trifluridine/tipiracil[J]. *Chemotherapy*, 2024, 69(1): 27—34.
- [4] TANIGUCHI H, YAMAZAKI K, MASUISHI T, et al. Bevacizumab, irinotecan, and biweekly trifluridine/tipiracil for metastatic colorectal cancer: Modurate, a phase Ib study[J]. *Oncologist*, 2023, 28(11): e1108—e1113.
- [5] ZHENG K, ZHU X, XU L, et al. Efficacy and safety of hepatic arterial infusion chemotherapy combined with fruquintinib and tislelizumab for patients with microsatellite stable colorectal cancer liver metastasis following failure of multiple-line therapy[J/OL]. *Front Oncol*, 2024, 14: 1420956. 2024-08-20 [2025-03-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39234395/>.
- [6] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)[J]. *中华外科杂志*, 2018, 56(4): 241—258.
- [7] MCNAIR K M, ZEITLIN D, SLIVKA A M, et al. Translation of karnofsky performance status (KPS) for use in inpatient cancer rehabilitation[J]. *PM R*, 2023, 15(1): 65—68.
- [8] ITAMI T, YAMAMOTO K, KUROKAWA Y, et al. Assessing the risk of postoperative delirium through comprehensive geriatric assessment and eastern cooperative oncology group performance status of elderly patients with gastric cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2024, 31(13): 9039—9047.
- [9] TANG J, GE Q M, HUANG R, et al. Clinical significance of CYFRA21-1, AFP, CA-153, CEA, and CA-199 in the diagnosis of lung cancer ocular metastasis in hypertension population[J/OL]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 670594. 2021-09-14 [2025-03-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34595214/>.
- [10] 谢璐帆, 郑卉, 诸伟红, 等. 二陈汤加味辅助mFOLFOX6化疗治疗直肠癌的效果及对免疫功能的影响[J/OL]. *中华中医药学刊*, 1—10. 2025-07-11 [2025-12-11]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.R.20250711.1018.023>.
- [11] SEYMOUR L, BOGAERTS J, PERRONE A, et al. Irecist: Guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): e143—e152.
- [12] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统——通用不良反应术语标准4.0版[J]. *肿瘤*, 2012, 32(2): 142—144.
- [13] 余云鹏, 戴春华, 凌锐. 重组人血管内皮抑制素治疗老年局部晚期食管癌患者的临床研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2025, 41(14): 1983—1987.
- [14] 王慧芳, 倪美鑫, 白庚亮, 等. 瑞戈非尼、呋喹替尼、曲氟尿苷替匹嘧啶用于转移性结直肠癌三线治疗的快速卫生技术评估[J]. *中国医院药学杂志*, 2025, 45(3): 318—324.
- [15] CALEGARI M A, ZURLO I V, DELL'AQUILA E, et al. Chemotherapy rechallenge or reintroduction compared to regorafenib or trifluridine/tipiracil for pretreated metastatic colorectal cancer patients: A propensity score analysis of treatment beyond second line (proserpyna study)[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2025, 24(1): 1—10.
- [16] ZOU J, WANG Y, XU J, et al. A retrospective study of trifluridine/tipiracil with fruquintinib in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Med*, 2023, 13(1): 57.
- [17] ANDRE T, FALCONE A, SHPARYK Y, et al. Trifluridine-tipiracil plus bevacizumab versus capecitabine plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer ineligible for intensive therapy (solstice): A randomised, open-label phase 3 study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(2): 133—144.
- [18] GUO F, CUI J. Anti-angiogenesis: Opening a new window for immunotherapy[J/OL]. *Life Sci*, 258: 118163. 2020-10-01 [2025-12-11] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32738363/>.
- [19] LIMAGNE E, THIBAUDIN M, NUTTIN L, et al. Trifluridine/tipiracil plus oxaliplatin improves PD-1 blockade in colorectal cancer by inducing immunogenic cell death and depleting macrophages[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(12): 1958—1969.

(收稿日期 2025-05-20)