

西妥昔单抗联合 FOLFIRI 与单用 FOLFIRI 方案治疗转移性结直肠癌近期疗效的对照研究

茅慧 石燕 王治宽 吴志勇 戴广海[△]

(解放军总医院肿瘤综合治疗科 北京 100853)

摘要 目的: 比较西妥昔单抗(爱必妥)联合 FOLFIRI 化疗方案与单用 FOLFIRI 化疗方案治疗转移性结直肠癌患者的临床疗效和毒副反应。方法: 回顾性分析 2008 年 1 月至 2011 年 11 月解放军总医院经组织病理学证实的 46 例转移性结直肠癌患者临床资料, 其中西妥昔单抗联合 FOLFIRI 化疗方案组 22 例, 单用 FOLFIRI 方案组 24 例, 观察比较两组方案的近期疗效和不良反应。结果: 两组方案治疗转移性结直肠癌的客观缓解率 (CR+PR) 分别为 41.6% 和 12.5%, 其中联合治疗方案治疗效果明显优于单用 FOLFIRI 化疗方案, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。患者出现的不良反应有痤疮样皮疹、腹泻、骨髓抑制、恶心呕吐、脱发等。除痤疮样皮疹和腹泻外, 两组患者毒副反应无显著性差异。结论: 西妥昔单抗联合 FOLFIRI 化疗方案治疗 K-Ras 基因野生型转移性结直肠癌近期疗效显著, 毒副反应较单用 FOLFIRI 方案无明显增加, 患者可以耐受。

关键词 西妥昔单抗; FOLFIRI; 化疗; 毒副反应; 转移性结直肠癌

中图分类号 R735.37 文献标识码 A 文章编号: 1673-6273(2012)10-1893-04

The Short-term Therapeutic Effect of Cetuximab Plus FOLFIRI Versus FOLFIRI Alone in the Treatment of Patients with Metastatic Colorectal Cancer

MAO Hui, SHI Yan, WANG Zhi-kuan, WU Zhi-yong, DAI Guang-hai[△]

(Department of multimodality therapy of oncology, PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical efficacy and toxicity of two regimens, cetuximab combined with FOLFIRI and FOLFIRI alone, in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. **Methods:** From Jan 2008 to Nov 2011, 46 cases with metastatic colorectal cancer were studied retrospectively. All the diagnosis was confirmed by histopathology. Cetuximab combined with FOLFIRI regimen was performed in 22 K-Ras gene wild type patients and FOLFIRI alone regimen was performed in 24 patients. The data of therapeutic efficacy and toxicity was analyzed. **Results:** The objective response rate (CR+PR) of these two groups were 41.6% and 12.5% respectively, the therapeutic efficacy of cetuximab combined with FOLFIRI was significantly higher than FOLFIRI alone ($P < 0.05$). The mainly adverse reactions of these patients were exanthems, diarrhea, marrow suppression, nausea and alopecia. **Conclusion:** The efficacy of cetuximab combined with FOLFIRI is significant for the K-Ras gene wild type patients with metastatic colorectal cancer. The toxicity between these two groups is similar and the adverse effects are tolerable.

Key words: Cetuximab; FOLFIRI; Chemotherapy; Toxicity; Metastatic Colorectal Cancer

Chinese Library Classification(CLC): R735.37 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)10-1893-04

前言

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 发病率居恶性肿瘤的第 3 位, 死亡率居恶性肿瘤的第 2 位。虽然近年来结直肠癌的普查和肿瘤标记物的应用使得结直肠癌早期诊断率提高而使结直肠癌整体死亡率有所下降, 但转移性结直肠癌的死亡率仍居高不下^[1,20]。近期的 III 期大样本 CRYSTAL 研究中^[2,19], 爱必妥联合 FOLFIRI 方案一线治疗晚期结直肠癌有效率达到了 46.9%, 为转移性结直肠癌的治疗提供了新的思路, 但相关研究中研究对象多为西方人群, 我国关于爱必妥联合 FOLFIRI 方案

与单纯 FOLFIRI 方案一线治疗转移性结直肠癌的对照研究尚不多见。为此, 本研究回顾性分析解放军总医院 2008 年 1 月-2011 年 11 月收治的 46 例转移性结直肠癌患者临床资料, 其中接受西妥昔单抗联合 FOLFIRI 化疗方案 22 例, 单纯 FOLFIRI 方案 24 例, 现将结果汇报如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2008 年 1 月-2011 年 11 月解放军总医院收治的转移性结直肠癌患者 46 例, 其中男 30 例, 女 16 例。患者年龄 21-68 岁, 平均年龄 51(51±11)岁。结肠癌患者 33 例, 直肠癌患者 13 例, 均经病理组织学检查确诊。病理分型高-中分化腺癌 2 例, 中分化腺癌 23 例, 中-低分化腺癌 7 例, 低分化腺癌 8 例, 粘液腺癌 3 例, 管状腺癌 3 例。分别接受西妥昔单抗联合 FOLFIRI 化疗方案和单纯 FOLFIRI 方案治疗, 其中接受联合治疗组 K-Ras 基

作者简介 茅慧(1983-), 女, 硕士研究生, 医师, 主要研究方向为肿瘤学。E-mail: michaelia814105@hotmail.com

△通讯作者 戴广海, Tel: 13466338639, 010-66937231

(收稿日期: 2012-01-06 接受日期: 2012-01-31)

因均为野生型。患者都有 CT 可评估客观疗效的肿瘤病灶,治疗前血、尿、便常规、心电图正常,肝肾功能 $\leq$ 正常值 1.5 倍范围,无重要器官功能严重损害,无化疗禁忌症。KPS 评分 $\geq$ 80,患者预计生存期 $\geq$ 3 个月。患者基线特征见表 1。

1.2 给药方法

所有患者均签署知情同意书。西妥昔单抗联合 FOLFIRI 组:西妥昔单抗先于化疗药物前使用,在西妥昔单抗给药前 30min,常规给予西米替丁 0.4g 静滴、苯海拉明 20mg 肌注、地塞米松 5-10mg 静滴,然后静脉滴注西妥昔单抗 500mg/m² 持续 120min,相隔 2h 后给予 FOLFIRI 方案化疗:用药前半个小时常规给予阿托品 0.5mg 皮下注射,然后静脉滴注伊立替康 180mg/m² 持续 90min D1,静脉滴注左亚叶酸钙 200mg/m² 持续 2h D1,静脉推注 5-Fu 400mg/m² D1,持续静滴 5-Fu 2400mg/m² 46h,14 天为一个周期。FOLFIRI 组单用 FOLFIRI 方案。

1.3 疗效评价及毒副反应

每位入组患者至少完成 4 个周期化疗,如患者 4 个周期内病情进展明显,并证实为 PD 者停止治疗。接受治疗后,每周行血常规检查,每周行心电图、肝肾功能检查,每 3-4 周期行胸部 CT、腹部 CT、盆腔 CT、浅表淋巴结超声等常规检查,必要时行 MRI、全身骨扫描及 PET-CT 扫描,复查入组患者肿瘤变化,再进行疗效判定。患者总化疗周期不超过 12 个,平均 8 个化疗周期。

疗效评价标准 按 RECIST 制定的抗肿瘤药物近期客观疗效评价标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)以及进展(PD)。客观缓解率(ORR)为(CR+PR)的例数占所有病例的百分比,疾病控制率为(DCR)为(CR+PR+SD)的例数占所有病例的百分比。

不良反应评价 按 WHO 抗癌药物急性与亚急性毒性反应分度标准分为 I-IV 度,密切观察患者生命体征,复查患者血常规及肝、肾功能指标。每周随访记录,

1.4 统计学分析

采用 SPSS16.0 统计软件包分析处理。两组构成差异,有效率及毒副反应比较均用 Fisher 确切概率法检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组方案的近期临床疗效分析

所有患者均完成 4 个以上化疗周期,均可评价其近期临床疗效。本研究以 6 个周期为终点进行疗效评价,两组方案治疗转移性结直肠癌患者的客观缓解率 (CR+PR) 分别为 41.6% (10/22)和 12.5% (3/24),其中西妥昔单抗联合 FOLFIRI 化疗方案临床疗效明显优于单用 FOLFIRI 化疗方案。两组差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.2 毒副反应

患者出现的主要毒副反应有骨髓抑制(白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板下降)以及皮疹、恶心呕吐、腹泻和脱发等,以 I- 度为主,III-IV 度少见。经对症治疗未影响临床用药。毒副反应统计分析结果见表 3。

3 讨论

西妥昔单抗(Cetuximab,C225)是目前唯一一个获准上市的特异性针对 EGFR 的 IgG1 单克隆抗体,在转移性结直肠癌的治疗中发挥着积极的作用^[1,9-12]。它不仅可以通过竞争性抑制内源性配体与 EGFR 的结合,阻断受体相关激酶的磷酸化作用,从而抑制结直肠癌细胞增殖、转移、侵袭以及血管生成,还可以诱发抗体依赖细胞介导的细胞毒作用 (antibody dependent cell-mediated cytotoxicity,ADCC),进一步杀死肿瘤细胞。近期的临床研究还发现西妥昔单抗可以增强伊立替康及氟尿嘧啶等抗肿瘤药物对 K-Ras 基因野生型结直肠癌患者的抗肿瘤作用^[3],在联合化疗方案中,爱必妥与 FOLFOX-4 或 FOLFIRI 方案联合一线治疗晚期结直肠癌疗效达 43%-55%^[4,5]。

本研究两组患者治疗前的性别、年龄、卡氏评分、病理结果及转移情况均无明显区别,在接受西妥昔单抗联合 FOLFIRI 化疗后客观缓解率(ORR)为 41.6%,明显优于单纯 FOLFIRI 方案化疗,进一步证实了上述的西妥昔单抗增强伊立替康对 K-Ras 基因野生型结直肠癌患者的抗肿瘤作用^[6,13]。虽然疾病控制率(DCR)分别为 81.8%和 79.2%,差异统计学上没有明显意义,但这主要考虑与病例数少有关,可以在以后的研究中进一步观察。

联合治疗另一个需要注意的因素是安全性。本研究表明,联合治疗较单独化疗加重的主要毒副反应有皮疹、骨髓抑制和腹泻。皮疹是西妥昔单抗联合常规化疗药物方案疗效的一个预测指标,皮疹越严重,疗效越好,总生存时间越长^[6,15-17]。在 CRYSTAL 的临床研究中也发现,III 度皮疹 PFS 为 11.3 个月,

度皮疹 PFS 为 9.4 个月,而 I 度皮疹 PFS 则为 5.4 个月。本研究中联合治疗组患者出现痤疮样皮疹(38.9%),是应用西妥昔单抗治疗的典型毒副反应,通常发生在用药后的前 3 周,多见于颜面部,少数可见于胸背部、颈部及四肢,治疗组皮疹发病率明显高于对照组($P < 0.05$) 差异极显著,但以出现 I- 度为主,III-度严重皮疹反应发生率为 4.5%,与国外报道的 3%-16%相似。国外报道腹泻一般发生在联合治疗后的 1 周左右,主要表现为水样腹泻,严重腹泻少见,III- 级腹泻发生率仅 3.0%-7.1%^[7,14]。本研究中联合治疗组中有 2 例出现 III 级腹泻患者,发生比例为 9.1%,略高于国外文献报道,但经口服易蒙停、补液、使用抗生素对症处理都得以缓解。本研究联合治疗组骨髓抑制 III- 级毒性发生率为 18.2%,需应用 C-CSF 对症处理,较国外报道稍高^[8,21],但总骨髓抑制发生率与单独化疗组无统计学差异,考虑与化疗方案有关。本研究两组患者治疗后的毒副反应除皮疹和腹泻外,联合治疗组较单用化疗组无统计学差异,患者生活质量有较大改善,治疗依从性好,可以较好耐受此方案。

由于结直肠癌患者后期联合诸如中医等其它治疗,对生存期的分析产生影响,所以本研究没有进行生存分析,这是本研究的限度,可以在以后有了更多病例后补充研究。

本研究与国外大型临床研究结果相近,证实了一线使用西妥昔单抗联合 FOLFIRI 化疗方案可提高 K-Ras 基因野生型转移性结直肠癌患者的治疗有效率,改善生活质量,值得在临床治疗中推广。

参考文献(References)

- [1] Berge E, Thompson C, Messersmith W. Development of novel targeted agents in the treatment of metastatic colorectal cancer [J].

表 1 患者基线特征

Table 1 Patients' baseline status

	Cetuximab+FOLFIRI(N=22)	FOLFIRI(N=24)
年龄(Age)	21-68	36--68
性别(Gendeer) n(%)		
男性(Male)	15(68.2%)	15(62.5%)
女性(Female)	7(31.8%)	9(37.5%)
KPS score n(%)		
90	21(95.5%)	23(95.8%)
80	1(4.5%)	1(4.2%)
化疗前手术(Pre-operation)		
有(Yes)	18(81.8%)	20(83.3%)
无(NO)	4(18.2%)	4(16.7%)
转移部位(Metastatic site)		
肝(Liver)	17(77.3%)	16(66.7%)
肺(Lung)	1(4.5%)	3(12.5%)
淋巴结(Lymph node)	3(13.6%)	1(4.2%)
病理(Histological differentiation)		
高 - 中分化(Well-moderate)	1(4.5%)	1(4.2%)
中分化(Moderate)	11(50.0%)	12(50.0%)
中 - 低分化(Moderate-poor)	1(4.5%)	6(25.0%)
低分化腺癌(Poor)	6(27.3%)	2(8.3%)
粘液腺癌(Mucinous adenocarcinoma)	2(9.1%)	1(4.2%)
管状腺癌(Tubular adenocarcinoma)	1(4.5%)	2(8.3%)

表 2 联合组与单用化疗组患者近期临床疗效比较(n %)

Table 2 Comparison of short-term therapeutic effect between Cetuximab plus FOLFIRI and FOLFIRI

组别(Group)	Number	CR	PR	SD	PD	客观缓解率	疾病控制率
						(ORR)	(DCR)
						CR+PR	CR+PR+SD
Cetuximab+FOLFIRI	22	0	10	8	4	41.6%(10/22)	81.8%(18/22)
FOLFIRI	24	0	3	16	5	12.5%(3/24)	79.2%(19/24)
P 值	0.021					1.000	

表 3 联合组与单用化疗组患者不良反应比较(n %)

Table 3 Comparison of adverse effect between Cetuximab plus FOLFIRI and FOLFIRI

不良反应 (Adverse effect)	Cetuximab+FOLFIRI (n=22)					FOLFIRI (n=24)					P 值
					%					%	
皮疹(Exanthems)	4	2	1	0	31.8	0	0	0	0	0	0.003
骨髓抑制 (Marrow suppression)	2	5	4	0	50.0	5	8	1	1	62.5	0.552
恶心呕吐 (Nausea and vomitting)	5	6	0	0	50.0	7	5	3	0	62.5	0.552
腹泻(Diarrhea)	1	2	2	0	22.7	0	0	0	0	0	0.019
脱发(Alopecia)	0	1	0	0	4.5	0	1	1	0	8.3	1.000

- Clin Colorectal Cancer, 2011, 10(4): 266-278
- [2] Van Cutsem E. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial[J]. J Clin Oncol(Meeting Abstracts), 2007, 25(18): 4000-4003
 - [3] García FJ, Dí az RE. Progress in metastatic colorectal cancer: growing role of cetuximab to optimize clinical outcome [J]. Clin Transl Oncol, 2010, 12(8): 533-542
 - [4] Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(27): 4217-23
 - [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): 2335-2342
 - [6] Stintzing S, Fischer von WL, Vehling KU, et al. Correlation of capecitabine-induced skin toxicity with treatment efficacy in patients with metastatic colorectal cancer: results from the German AIO KRK-0104 trial[J]. Br J Cancer, 2011, 105(2): 206-211
 - [7] Tol J, Koopman M, Rodenburg CJ, et al. A randomised phase III study on capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab with or without cetuximab in first-line advanced colorectal cancer, the CAIRO2 study of the Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG): An interim analysis of toxicity[J]. Ann Oncol, 2008, 19(4): 734-738
 - [8] Lenz HJ. Anti-EGFR mechanism of action: antitumor effect and underlying cause of adverse events [J]. Oncology (Williston Park), 2006, 20(5 Suppl 2): 5-13
 - [9] Lievre A, Bachet JB, Le Corre D, et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer[J]. Cancer Res, 2006, 66(8): 3992-3995
 - [10] Mahlanl RI, Macdonald JS. Synergy between cetuximab and chemotherapy in tumors of the gastrointestinal tract [J]. Oncologist, 2008, 13(1): 39-50
 - [11] Tabernero J, Pfeiffer P, Cervantes A. Administration of cetuximab every 2 weeks in the treatment of metastatic colorectal cancer: An effective, more convenient, alternative to weekly Administration [J]. Oncologist, 2008, 13(2): 113-119
 - [12] Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer(mCRC) with FOLFOX with or without cetuximab: The OPUS experience[J]. J Clin Oncol, 2008, 26(15S): 4000-4008
 - [13] Finocchiaro G, Cappuzzo F, Janne PPA, et al. EGFR, HER2 and Kras as predictive factors for cetuximab sensitivity in colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(18S): 4021-4025
 - [14] Huertas FMJ, Rndriguez MME, Gomez RMJ, et al. Treatment with cetuximab in metastatic colorectal cancer patients who do not express the epidermal growth factor receptor [J]. Farm Hosp, 2007, 31(5): 264-269
 - [15] Koopman M, Antonini NF, Douma J, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO) [J]. A phase III randomised controlled trial[J]. Lancet, 2007, 370(9582): 135-142
 - [16] Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS) [J]. A randomised controlled trial[J]. Lancet, 2007, 370(9582): 143-152
 - [17] Diaz RE, Tabernero J, Gómez EA, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as firstline therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(27): 4224-4230
 - [18] Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(27): 4217-4223
 - [19] Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan refractory metastatic colorectal cancer [J]. N Engl J Med, 2004, 351(4): 337-345
 - [20] Moroni M, Veronese S, Benvenuti S, et al. Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to antiEGFR treatment in colorectal cancer: A cohort study [J]. Lancet Oncol, 2005, 6(5): 279-286
 - [21] Prewett MC, Hooper AT, Bassi R, et al. Enhanced anti-tumor activity of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody IMC-C225 in combination with Irinotecan (CPT-11) against human colorectal tumor xenografts [J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(5): 994-1003

(上接第 1892 页)

- [16] Ahug HA, Sahin S, Sencimen M. Extraction of upper first molar resulting in fracture of maxillary tuberosity [J]. J Dent Traumatol, 2009, 25(1): e1-2
- [17] Park HS, Lee YJ, Jeong SH. Density of the alveolar and basal bones of the maxilla and the mandible[J]. J Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2008, 133: 30-37
- [18] Turner PJ, Weerakone S. A nevaluation of the reproducibility of landmark identification using scanned cephalometric images [J]. J Orthod, 2001, 28: 221-229
- [19] Frederiksen NL. Diagnostic imaging in dental implantology [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1995, 80(5): 540-554