

西妥昔单抗联合 FOLFOX 化疗治疗转移性结直肠癌的临床研究

刘护民¹, 严熙军² (1.新疆生产建设兵团医院普外科, 乌鲁木齐 830002; 2.新疆医科大学第五附属医院外科, 乌鲁木齐 830011)

摘要: 目的 观察西妥昔单抗联合 FOLFOX 化疗治疗转移性结直肠癌(MCRC)的近期疗效及不良反应。方法 48 例确诊为 MCRC 患者为研究对象。西妥昔单抗每周给药, 首剂负荷量为 $400 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$, 维持量为 $250 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$; 联合方案: 奥沙利铂 $85 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ +5-氟尿嘧啶 $600 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ +亚叶酸钙 $200 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$, 2 周为一个周期。完成两个周期的化疗以后, 评价疗效, 观察中位至疾病进展时间和不良反应。结果 完全缓解 0 例, 部分缓解 39 例, 疾病稳定 9 例, 疾病进展 0 例, 总有效率 81.3%, 疾病控制率 100.0%, 中位至疾病进展时间是 9 个月。不良反应主要为 I~II 级。结论 西妥昔单抗联合 FOLFOX 的化疗方案治疗 MCRC 可获得较高有效率, 延长了疾病进展时间, 改善了患者的生活质量, 值得临床推广应用。

关键词: 西妥昔单抗; FOLFOX; 转移性结直肠癌

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2010)13-1239-03

Clinical Research of Cetuximab Combined with FOLFOX Chemotherapy for Treating Metastatic Colorectal Cancer

LIU Humin¹, YAN Xijun² (1.Xinjiang Production and Construction Corps Hospital, Urumqi 830002, China; 2.The Fifth Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the recent efficacy and toxicity of cetuximab combined FOLFOX chemotherapy for treating metastatic colorectal cancer (MCRC). **METHODS** Forty-eight cases of patients with MCRC were studied. Cetuximab was administered weekly, the first loading dose was $400 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$, maintenance dose was $250 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$. Joint programme: oxaliplatin $85 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ +5-fluorouracil $600 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ +leucovorin $200 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$, 2 weeks as a cycle. After 2 cycles of chemotherapy, recent efficacy was evaluated, the TTP and toxicity were observed. **RESULTS** CR 0 case, PR 39 cases, SD 9 cases, PD 0 case, the total effective rate was 81.3%, the disease control rate was 100.0%, the TTP was 9 months. The toxicity was mainly I-II grade. **CONCLUSION** Cetuximab combined with FOLFOX chemotherapy for treating MCRC can get higher efficiency, longer TTP and can improve the quality of patient's life. It is worthy of clinical application.

KEY WORDS: cetuximab; FOLFOX; metastatic colorectal cancer

转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, MCRC)是高危害的消化道恶性肿瘤, 由于结直肠癌起病隐匿, 早期症状不明显, 许多患者在确诊时已经处于晚期, 往往失去手术机会^[1]。近年来, 结直肠癌发病率及死亡率亦逐年上升, 严重威胁人们的生命。化疗是转移复发或局部晚期结直肠癌的主要治疗手段之一, 5-氟尿嘧啶与亚叶酸钙联合用药是治疗 MCRC 的主要化疗药物, 但治疗效果不理想。近十年来, 新药奥沙利铂用于 MCRC

的治疗, 并形成了 FOLFOX 治疗方案, 进一步提高了有效率, 延长了中位至疾病进展时间, 但总生存期改善不明显, 且联合化疗的毒性反应明显增加, 效果仍令人不满意。新近在分子靶向药物血管内皮生长因子(VEGF)和表皮生长因子受体(EGFR)单抗的治疗方面已经取得了实质性的进展, 其高效低毒的特性越来越引起人们的重视。近年来, 笔者采用西妥昔单抗联合 FOLFOX 化疗治疗 MCRC 取得较满意的效果, 现将结果报道如下。

作者简介: 刘护民, 男, 副主任医师 Tel: 18999220446

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析了 2004 年 9 月—2008 年 12 月在我院经病理证实为 MCRC 的 48 例患者的临床资料。其中男 32 例,女 16 例;年龄 65~80 岁,中位年龄 60.9 岁;结肠癌 22 例,直肠癌 26 例;组织病理学:低分化腺癌 39 例,中分化腺癌 9 例;PS 评分 0~1 分 31 例,2 分 17 例;远处转移情况:肝转移 15 例,肝肺转移 11 例,腹膜转移 13 例,肝腹膜转移 7 例,骨转移 2 例。

1.2 治疗方案

西妥昔单抗静脉滴注前 30 min 常规给予抗组胺药物苯海拉明 40 mg 肌注。化疗前 0.5 h 予以止吐药物 5-羟色胺受体阻断剂预防胃肠道反应。西妥昔单抗为每周给药,首剂负荷量 $400\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,维持量 $250\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ 。联合方案:奥沙利铂 $85\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ +5-氟尿嘧啶 $600\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ +亚叶酸钙 $200\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$,2 周为 1 个周期。

1.3 评价标准^[2]

化疗 2 个周期后依据实体瘤疗效评价标准进行疗效评价。完全缓解(CR):所有目标病灶消失,无新病灶出现,并维持 4 周;部分缓解(PR):所有基线目标病灶最长径总和减少 $\geq 30\%$,并维持 4 周;疾病稳定(SD):所有基线目标病灶最长径总和缩小但未达 PR,或增大但未达疾病进展;疾病进展(PD):所有基线目标病灶最长径总和增大 $\geq 20\%$,或出现一个或多个新病灶。计算有效率(RR)和疾病控制率(DC),其中 RR 为(CR+PR)/总例数 $\times 100\%$,DC 为(CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$ 。所有患者至少完成 2 个周期的化疗,2 个周期随访 1 次,评价疗效、中位至疾病进展时间和不良反应。

1.4 不良反应

根据美国国立肿瘤研究所(NCI)抗癌药急性和亚急性毒性表现和分级标准 CTCAE 3.0 版评价不良反应,不良反应分为 0~4 级,3 级以上不良反应为重度不良反应。

1.5 随访

采用门诊复查或电话随访,随访时间为自治疗之日起到末次随访日或疾病进展。

2 结果

2.1 临床疗效

48 例患者中 CR 0 例,PR 39 例,SD 9 例,PD 0 例,总有效率 81.3%,疾病控制率 100.0%。截止

至末次随访时间,随访期内无一例失访,随访率 100%。随访时间为 2~17 个月,平均随访时间为 (9.12 ± 3.51) 个月。中位至疾病进展时间为 9 个月。

2.2 不良反应

患者不良反应主要表现为皮疹、中性粒细胞减少、白细胞减少、恶心呕吐、腹泻、周围神经毒性、肝功能损害、口腔黏膜炎、输液反应等。本组出现不良反应症状主要为 I~II 级,均为可逆性。本组无因化疗严重不良反应而中止治疗者,也无化疗相关死亡。结果见表 1。

表 1 不良反应

Tab 1 Side reactions

不良反应	分级(n)					I~IV	
	0	I	II	III	IV	n	发生率/%
皮疹	15	24	7	2	0	33	68.8
中性粒细胞减少	11	22	7	6	2	37	77.1
白细胞减少	17	18	9	4	0	31	64.6
恶心呕吐	26	11	9	2	0	22	45.8
腹泻	35	6	7	0	0	13	27.1
周围神经毒性	37	7	4	0	0	11	22.9
肝功能损害	37	7	4	0	0	11	22.9
口腔黏膜炎	39	7	2	0	0	9	18.8
输液反应	44	2	2	0	0	4	8.3

2 讨论

随着人们生活方式、饮食结构等因素的改变,近年来结直肠癌发病率呈逐年上升趋势,尤其是在大中城市。结直肠癌如早期发现,治愈率比较高,但不少患者确诊时已有转移,对于晚期 MCRC,多数药物疗效均不理想,审慎选择治疗方案延长生存期,改善生活质量成为关键。从 20 世纪 90 年代后期随着奥沙利铂(OXA)、伊立替康(IRI)等新药问世以来,晚期大肠癌的近期有效率及疾病进展时间均得到了显著提高^[3],但一线化疗治疗 MCRC 的有效率 30%~40%,中位生存期仅从氟尿嘧啶类药物化疗的 12 个月提高到 18~21 个月^[4]二线以上化疗疗效更低,并且化疗的 3~4 级不良反应更高,患者的生活质量极差。期间常因不能耐受不良反应,不得不推迟或中断化疗。因此,肿瘤临床还迫切需要更加有效、耐受性更好的全身治疗药物。

众多研究表明,以表皮生长因子(EGF)-EGFR 通路为代表的多条信号通路在肿瘤的发生发展中发挥重要的作用,并逐渐成为当今治疗 MCRC 的

主要靶点。西妥昔单抗是一种人鼠嵌合性 IgG1 单克隆抗体,能与 EGFR 特异性相结合,阻断内源性配体介导的 EGFR 信号传导通路,抑制恶性肿瘤细胞增殖、血管生成和转移,同时诱导凋亡,从而控制肿瘤的生长。目前已经发现在上皮来源的恶性肿瘤如结直肠癌、头颈部恶性肿瘤、非小细胞肺癌、胰腺癌中都有高度表达,且与肿瘤细胞的恶性表型明确相关^[5-6]。西妥昔单抗与 EGFR 的亲和力显著高于其内源性配体 EGF 和生长转化因子 α ,能够完全阻断自然配体的作用。西妥昔单抗将肿瘤细胞周期阻滞于 G1 期、诱导细胞凋亡、减少自分泌因子的产生等,从而起到抑制肿瘤细胞增殖的作用,多项临床前研究证实西妥昔单抗对结直肠癌细胞有明显的抑制作用^[7]。

本研究结果显示,西妥昔单抗联合 FOLFOX 方案治疗 MCRC 总有效率 81.3%,疾病控制率 100.0%,中位至疾病进展时间达到 9 个月,且不良反应主要表现为 I~II 级,均为可逆性。可见本治疗方案可获得较高有效率,延长了疾病进展时间,并且改善了患者的生活质量,不良反应可耐受。因此,笔者认为西妥昔单抗联合 FOLFOX 的化疗方案治疗 MCRC 是安全和有效的,值得临床

推广应用。

参考文献

- [1] 郭建峰,张向森,董林,等.卡培他滨治疗晚期转移性结直肠癌的疗效观察[J].慢性病学杂志,2010,12(3):207-200.
- [2] ENG C, MAUREL J, SCHEITHAUER W, et al. Impact on quality of life of adding cetuximab to irinotecan in patients who have failed prior oxaliplatin-based therapy: results from the EPIC trial [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(18): 4003-4007.
- [3] 张小田,沈琳,张晓东,等.西妥昔单抗联合化疗在消化系统肿瘤中的临床应用[J].中华肿瘤杂志,2008,30(5):385-388.
- [4] 张伟峰,刘连科,刘怡茜.西妥昔单抗联合化疗治疗消化系统肿瘤中的临床应用[J].中国现代药物应用,2008,2(24):18-20.
- [5] TABERNERO J, VAN CUTSEM E, DÍAZ-RUBIO E, et al. Phase II trial of cetuximab in combination with fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(33): 5225-5232.
- [6] VAN CUTSEM E, NOWACKI M, LANG I, et al. 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, 2007, 25(18): 4000-4007.
- [7] ITALIANO A, FOLLANA P, CAROLI F X, et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors for which FISH analysis does not detect an increase in EGFR gene copy number [J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15(2): 649-654.

收稿日期:2010-06-07