

西妥昔单抗联合 FOLFIRI 方案治疗大肠癌肝转移的近期疗效观察

宿 濛, 张 睿, 王 哲, 秦宝丽

(辽宁省肿瘤医院, 辽宁 沈阳 100042)

摘要: [目的] 评价西妥昔单抗联合化疗治疗大肠癌肝转移的近期疗效和不良反应。 [方法] 35 例大肠癌肝转移患者采用西妥昔单抗、伊立替康、亚叶酸钙、氟尿嘧啶联合化疗, 2 周重复 1 次。4 周期化疗后评价疗效及不良反应。 [结果] 全组 35 例均可评价疗效, 完全缓解 (CR) 2 例, 部分缓解 (PR) 9 例, 疾病稳定 (SD) 18 例, 疾病进展 (PD) 6 例, 有效率 (RR) 为 31.43%, 疾病控制率 (DCR) 为 82.86%; 中位无进展生存时间 (PFS) 为 15.2 个月, 中位总生存时间 (OS) 为 50.9 个月。不良反应主要表现为痤疮样皮疹、腹泻和血液学毒性。 [结论] 西妥昔单抗联合 FOLFIRI 方案治疗大肠癌肝转移疗效肯定, 其不良反应可以耐受。

关键词: 肠肿瘤; 西妥昔单抗; 药物疗法; 不良反应; 肿瘤转移; 肝肿瘤

中图分类号: R735.3; R735.7 文献标识码: A 文章编号: 1671-170X(2015)06-0491-05
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2015.06.B010

Short-term Response of Cetuximab Combined with FOLFIRI Regimen Chemotherapy in the Treatment for Colorectal Cancer Patients with Liver Metastases

SU Meng, ZHANG Rui, WANG Zhe, et al.

(Liaoning Cancer Hospital, Shenyang 110042, China)

Abstract: [Purpose] To evaluate the short-term response and toxicity of cetuximab combined with chemotherapy in the treatment for colorectal cancer patients with liver metastases. [Methods] Thirty-five colorectal cancer patients with liver metastases were treated with cetuximab, irinotecan, leucovorin and 5-Fu, every 2 weeks as a cycle. Short-term response and toxicity were evaluated after 4 cycles of chemotherapy. [Results] Efficacy could be evaluated in all the 35 patients. Of them, 2 patients were complete response (CR); 9 patients, partial response (PR); 18 patients, stable disease (SD) and 6 patients, progression disease (PD). The response rate (RR) was 31.43% and the disease control rate (DCR) was 82.86%. Progression-free survival (PFS) was 15.2 months and overall survival (OS) was 50.9 months. The common toxicities were acne-like rash, diarrhea and hematology toxicities. [Conclusion] Cetuximab combined with FOLFIRI regimen chemotherapy have certain efficacy in the treatment for colorectal cancer with liver metastases, and the toxicities are tolerable.

Subject words: colorectal neoplasms; cetuximab; drug therapy; toxicity; neoplasm metastasis; liver neoplasms

大肠癌是常见的恶性肿瘤之一, 发病率和死亡率呈逐年上升趋势。肝脏是大肠癌远处转移最易发生的部位, 15%~25% 大肠癌患者在确诊时已合并肝转移, 而另有 15%~25% 患者在原发灶根治术后发生肝转移, 其中绝大多数 (80%~90%) 的肝转移灶无法获得根治性切除^[1]。针对不能手术切除的大肠癌肝

转移 (CRCLM) 患者, 目前以伊立替康或奥沙利铂为基础的联合化疗已成为一线标准治疗方案, 西妥昔单抗 (cetuximab)、贝伐单抗 (avastin) 等生物靶向药物的出现使大肠癌的化疗疗效得到进一步提高。近年来随着生物靶向治疗药物的不断深入研究, 发现靶向药物联合一线标准治疗方案对晚期大肠癌患者的治疗能取得更好的效果, 进一步改善了患者的生活质量, 延长了总生存期^[2]。本研究通过对辽宁省肿瘤医院收治的 35 例应用西妥昔单抗联合 FOLFIRI

通讯作者: 秦宝丽, 主任, 主任医师, 博士; 辽宁省肿瘤医院内二科, 辽宁省沈阳市大东区小河沿路 44 号 (110042); E-mail: poryqin@126.com
收稿日期: 2015-01-09; 修回日期: 2015-01-26

方案治疗的 CRCLM 病例进行分析,旨在评价西妥昔单抗联合化疗治疗大肠癌肝转移的近期疗效和不良反应,以期对西妥昔单抗的临床应用积累经验和提供科学依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

全组共 35 例,为 2010 年 7 月 1 日至 2013 年 9 月 31 日期间不可切除的大肠癌肝转移患者,其中结肠癌 23 例,直肠癌 12 例,均经病理组织学或细胞学确诊,同时 *K-ras* 基因检测呈野生型。病理类型:高一中分化腺癌 21 例,低分化腺癌 11 例,黏液腺癌 3 例。男性 17 例,女性 18 例,中位年龄 54 岁(28~73 岁)。确诊时已发生肝转移者 22 例,结直肠癌原发灶切除术后发生肝转移者 13 例。远处转移中仅肝转移为 9 例,远处转移波及 2 个及以上器官 26 例。初治患者 23 例,复治患者 12 例,其中三线及以上治疗患者 3 例。所有患者化疗前均无肠道炎性疾病、肠梗阻、肠道功能紊乱等并发症,有 CT 可评估客观疗效的肝转移病灶,ECOG 评分 0~2 分,预计生存期 ≥ 3 个月。所有患者均签署靶向联合化疗知情同意书。治疗前血常规和心电图基本正常,肝肾功能小于正常值 1.5 倍范围,谷丙转氨酶(ALT)小于正常值 5 倍,无重要器官功能严重损害,无化疗禁忌证。化疗时每周复查血常规,每个化疗周期复查肝肾功能、心电图。每 2~4 个周期复查评价疗效。

1.2 治疗方法

西妥昔单抗(商品名:爱必妥)给予首次 $400\text{mg}/\text{m}^2$,随后每周 $250\text{mg}/\text{m}^2$,每周 1 次。在西妥昔单抗给药前 30min 常规给予组胺受体拮抗剂盐酸异丙嗪 25mg 肌肉注射及地塞米松 10mg 静推,使用西妥昔单抗时行心电监测。西妥昔单抗使用 60min 后联合细胞毒药物。FOLFIRI 方案:伊立替康 $180\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注 30~90min, d_1 ; 亚叶酸钙 $200\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注 2h, d_{1-2} ; 5-Fu $400\text{mg}/\text{m}^2$,静脉推注, d_1 ,5-Fu $2400\text{mg}/\text{m}^2$,持续静脉泵入 46h,2 周重复 1 次。接受治疗的患者评价稳定或有效继续使用原方案,直至疾病进展或出现不能耐受的不良反应或患者拒绝继续使用。

1.3 随访

病例从开始治疗时进行随访,随访截止时间为

2013 年 12 月 31 日,中位随访时间为 12 个月,共获得 12 例患者的生存资料,主要包括患者的总生存期(OS)和无进展生存期(PFS)。

1.4 不良反应评价及处理原则

不良反应按世界卫生组织(WHO)抗癌药物不良反应分度标准分为 0~IV 度。皮肤反应按照常见毒性分级标准(NCI-CTC V3.0)评定:1 级:有或无相关症状的斑疹、丘疹、红斑;2 级:有瘙痒等相关症状的斑疹、丘疹、红斑,局限性脱屑或其皮损小于 50% 皮肤区域;3 级:严重广泛斑丘疹或椭圆形皮疹,脱屑或其皮损大于 50% 皮肤区域。如果发生 3 级皮肤反应,中断西妥昔单抗治疗;只有当皮肤反应缓解到 2 级,才能重新进行治疗。严重皮肤反应再次发生,必须调整本品的剂量,每次递减 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 。若严重皮肤反应第 4 次发生或停药后皮肤反应仍不能恢复至 2 级,则需永久停用。

1.5 评价标准

每周行血常规、心电图、肝肾功能检查,每 2 周测定 CEA、CA19-9,每 2~4 周期行胸、腹和盆腔 CT 及浅表淋巴结超声等常规检查,必要时行 MRI、全身骨扫描机 PET-CT 扫描。按照 RECIST1.1 标准进行疗效评价,疗效定义为:完全缓解(complete response, CR)、部分缓解(partial response, PR)、疾病稳定(stable disease, SD)、疾病进展(progression disease, PD)。CR+PR 为客观缓解(RR),CR+PR+SD 为疾病控制(DCR)。无进展生存时间(progression-free survival, PFS)为开始治疗到肿瘤出现进展或死亡的时间。化疗 2~4 个周期后评价疗效,评价为 PD 者停止治疗。

2 结果

2.1 近期疗效

全组 35 例 CRCLM 患者接受西妥昔单抗联合 FOLFIRI 方案治疗。西妥昔单抗的中位治疗时间为 8 周(4~20 周)。CR 2 例,PR 9 例,SD 18 例,PD 6 例,RR 为 31.43%,DCR 为 82.86%(Table 1)。

患者在接受西妥昔单抗联合 FOLFIRI 方案治疗后肿瘤标志物 CEA 和 CA19-9 中位值均呈下降趋势(Figure 1)。

随访共收集到 12 例患者的生存资料,有 3 例患者失访,6 例存活,3 例死亡,中位 PFS 为 15.2 个月,中位 OS 为 50.9 个月(Figure 2、3)。

Table 1 Response of CRCLM

Features		N	CR	PR	SD	PD	P
Gender	Male	17	1	4	8	4	>0.05
	Female	18	1	5	10	2	
Treatment	Initial treatment	23	2	6	13	2	>0.05
	Retreatment	12	0	3	5	4	
Differentiation	High/moderate differentiation	21	2	7	11	1	>0.05
	Low differentiation	11	0	2	6	3	
	Mucinous adenocarcinoma	3	0	0	1	2	
Site	Rectum	16	0	1	11	4	>0.05
	Colon	19	2	8	7	2	

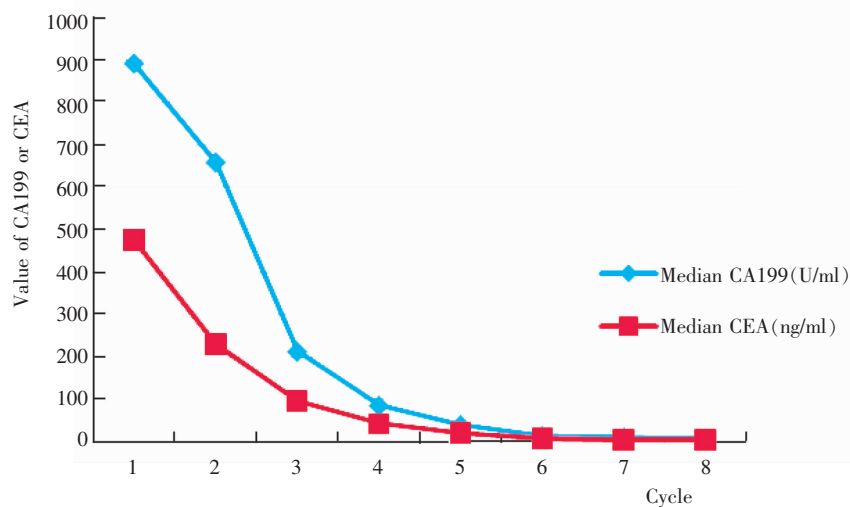


Figure 1 Examination of CA199 and CEA during the treatment

2.2 不良反应

主要表现为皮疹、腹泻、消化道反应和血液学毒性。所有患者无因不良反应退出治疗且未出现过敏反应。皮疹考虑与西妥昔单抗相关,腹泻考虑与伊立替康相关可能性大。所有患者中2例出现Ⅲ度腹泻,3例出现Ⅲ度中性粒细胞下降。27例出现痤疮样皮疹,皮疹主要在面颈部及躯干部,出现皮疹的中位时间为14d(3~32d),中位持续时间为41d(31~60d),其中Ⅰ度19例,Ⅱ度5例,Ⅲ度3例。在出现痤疮样皮疹的27例患者中CR 2例,PR 9例,SD 15例,PD 1例。而在另外8例无皮疹的患者中CR 0例,PR 0例,SD 3例,PD 5例。

3 讨论

EGFR 是人表皮受体

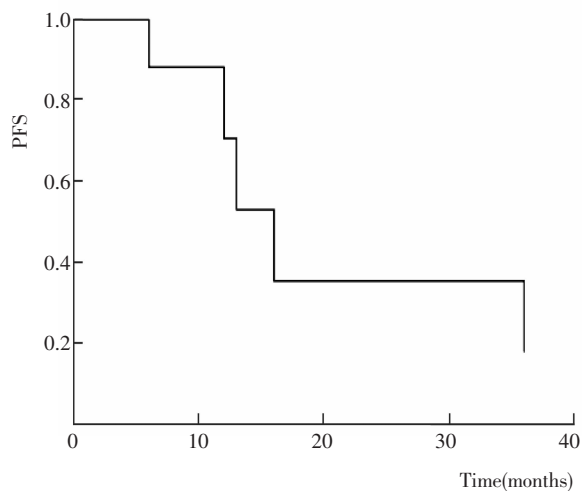


Figure 2 PFS of colorectal cancer patients with liver metastasis

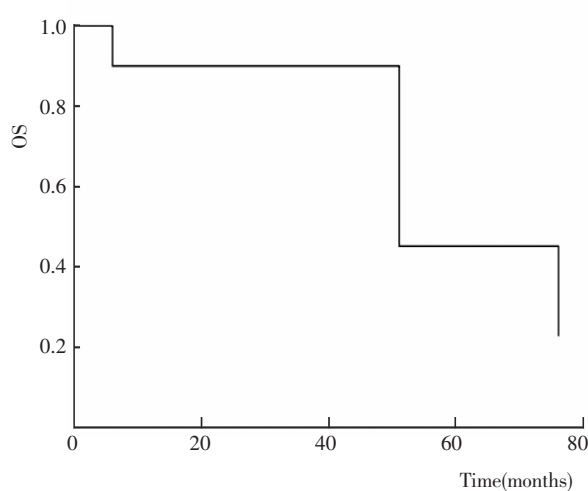


Figure 3 OS of colorectal cancer patients with liver metastasis

(HER)家族重要成员,研究发现 EGFR 在多种恶性肿瘤中过度表达,而这种过度表达经常与预后不佳和不良临床转归密切相关^[3,4]。EGFR 信号通路主要调控细胞的分化、增殖、迁移、血管生成及凋亡,因此阻断 EGFR 是肿瘤临床治疗的一个理想靶点。2004 年西妥昔单抗(爱必妥)为第一个在全球多个国家获准上市的靶向作用于 EGFR 的 IgG1 单抗。目前许多临床试验研究表明西妥昔单抗单药可用于伊立替康治疗失败的转移性结直肠癌及不能耐受伊立替康的晚期结直肠癌,也可与伊立替康联合应用治疗,均能明显提高疗效和延长生存期^[5-9]。西妥昔单抗可竞争抑制内源性配体与 EGFR 结合,阻断受体相关激酶的磷酸化作用,抑制细胞生长,诱导凋亡,从而抑制 EGFR 依赖性肿瘤细胞增殖、转移、侵袭及血管生成。此外西妥昔单抗还能诱发抗体依赖细胞介导的细胞毒作用(ADCC),进一步杀死肿瘤细胞^[10]。临床研究也发现西妥昔单抗可增强顺铂、阿霉素、伊立替康及紫杉类药物的抗肿瘤作用,并可恢复耐药细胞对抗肿瘤药物的敏感性,同时可增强肿瘤的放疗疗效^[11,12]。本研究显示,西妥昔单抗联合 FOLFIRI 方案化疗 CRCLM 患者,CR 2 例,PR 9 例,SD 18 例,PD 6 例,RR 为 31.43%,DCR 为 82.86%,疾病控制率较高,与国内外相关研究的结果一致^[13,14]。但该药物治疗效果与肿瘤患者 *K-ras* 基因状态密切相关。*K-ras* 基因是一个编码 EGFR 信号转导通路 Ras 蛋白的基因。40%~45%的结直肠癌患者存在 *K-ras* 基因突变,这些突变最常位于 *K-ras* 基因 2 号外显子的第 12 和 13 位密码子上。*K-ras* 基因突变的肿瘤中,Ras 蛋白持续活化,自动激活 EGFR 信号传导通路,使细胞的增殖复制无需配体诱导的 EGFR 激活,从而造成对 EGFR 靶向药物不敏感,不能发挥对肿瘤细胞生长抑制的功能。CRYSTAL 临床试验^[15]结果显示西妥昔单抗联合传统化疗方案可使 *K-ras* 野生型结直肠癌患者的死亡风险及疾病进展风险降低,并且能够显著提高治疗的有效率。2009 年版 NCCN 指南指出,选用靶向治疗(西妥昔单抗)前推荐检测患者的 *K-ras* 基因突变状况。本研究中所有患者在治疗前常规行 *K-ras* 基因检测,结果显示均为野生型。

本研究另外一项观察指标为不良反应,主要为皮疹、腹泻、消化道反应和血液学毒性。痤疮样皮疹是西妥昔单抗常见的不良反应,发生率在 50%~80%

以上,常在用药 2 周内出现,皮疹多分布于颜面部、头皮、胸部和背部,可表现为小丘疹或脓疹。Cunningham 等^[8]的研究中首先揭示了皮疹的严重程度与有效率和生存期之间存在相关性,皮疹作为西妥昔单抗疗效的一个预测指标,皮疹越严重,疗效越好,总生存时间也越长。本组研究中有 77% 的患者出现皮疹,2 例 CR 患者、9 例 PR 患者均在用西妥昔单抗 2 周后出现 II 度及 III 度的皮疹,与文献报道相符。本组研究中充分给予抗过敏防护,所有患者都未出现包括寒战、发热、呼吸困难和血压骤降等过敏反应。

关于患者的生存情况,本组治疗患者中共收集到 12 例患者的生存资料,由于病例数较少,存活的例数相对较多,且本研究中大部分患者为一线治疗,因此得出的 PFS 和 OS 可能高于其他研究报道。由于未设立对照,仅能为西妥昔单抗大肠癌肝转移疗效积累一定的经验,无法证实疗效,因此在未来的研究中应进一步收集病例的生存资料,扩大样本进一步进行验证结论。

随着肿瘤分子靶向治疗研究的日益深入,靶向治疗药物靶向性好、毒性低、疗效高等优势得以展现,在改善晚期患者的生活质量及控制肿瘤进展方面显示出广阔前景。肿瘤分子靶向治疗是个体化治疗的良好体现,也进一步充实了综合治疗。本研究在国内外研究的基础上在沈阳地区人群中进行验证,再次证实了对于合并肝转移的晚期大肠癌患者,西妥昔单抗联合 FOLFIRI 方案不仅可以提高患者的有效率和改善生活质量,并且不良反应可以耐受,值得在临床治疗中推广。

参考文献:

- [1] Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2005, 352(5):476-487.
- [2] An FR, Cui L, Ge SR, et al. New drug for metastatic colorectal cancer treatment—cetuximab[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2005, 14(7):927-930. [安富荣, 崔岚, 戈升荣. 治疗转移性结直肠癌新药——西妥昔单抗[J]. 中国新药杂志, 2005, 14(7):927-930.]
- [3] Gullick WJ. Prevalence of aberrant expression of the epidermal growth factor receptor in human cancers[J]. Br Med Bull, 1991, 47(1):87-98.
- [4] Kopp R, Rothbauer E, Mueller E, et al. Reduced survival of rectal cancer patients with increased tumor epidermal

- growth factor receptor levels[J]. Dis Colon Rectum, 2003, 46(10):1391-1399.
- [5] Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(7):1201-1208.
- [6] Rougier P, Raoul JL, Van Laethem JL, et al. Cetuximab plus FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal CA[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(14s):3513.
- [7] Chung KY, Shia J, Kemeny NE, et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(9):1803-1810.
- [8] 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.
- [9] Badarinarayana S, Mitchell EP, Jennis A, et al. Cetuximab plus FOLFOX for colorectal cancer (EXPLORE): preliminary safety analysis of a randomized phase III trial [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(14s):3531.
- [10] Baselga J. The EGFR as a target for anticancer therapy-focus on cetuximab[J]. Eur J Cancer, 2001, 37(4):S16-S22.
- [11] Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer[J]. N Engl J Med, 2008, 359(11):1116-1127.
- [12] Safran H, Suntharalingam M, Dipetrillo T, et al. Cetuximab with concurrent chemoradiation for esophagogastric cancer: assessment of toxicity[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 70(2):391-395.
- [13] Mao H, Shi Y, Dai GH, et al. Clinical observation of cetuximab plus FOLFOX4 regimen as the first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer [J]. Chinese Clinical Oncology, 2012, 17(4):356-359. [茅慧, 石燕, 戴广海. 西妥昔单抗联合 FOLFOX 4 方案一线治疗转移性结直肠癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(4):356-359.]
- [14] Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM-study) [J]. Ann Oncol, 2014, 25(5):1018-1025.
- [15] Van Cutsem E, Bodoky G, Kyung Roh J, 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(18S):4000.

《肺癌可防可治》征订单

本书内容及特色:①汇国内外新成果;②聚数十年临床功力;③析肺癌攀升发病原因;④解诊断新方法和新技术;④提切实有效防控措施;⑤讲家属关心的问题;⑥选肺癌典型病例。

主编:毛伟敏 男,主任医师,教授,博士生导师,浙江省胸外科学科带头人;从事肿瘤外科临床、科研、教学工作三十余年。擅长胸部、消化道肿瘤的转化性研究和临床诊治。

回 执 单

书 名	肺癌可防可治		
定 价	定价:30 元 征订价:200 本起订,每本 22 元,免运费	订 数	
单 位			
单位地址			
联 系 人		电 话	

汇款后请务必将汇款凭证及回执单传真至 010-59787033,款到发书。

订购 200 本以下的读者,请到我社官网购买 www.pmph.com,邮费自付。

银行转账方式:户名:北京人卫文化传播有限公司 开户银行:农业银行北京先农坛支行 银行账号:200101040001467

征订负责人:王中阳 电话:010-59787033

地址:北京市朝阳区潘家园南里 19 号 人民卫生出版社销售部 邮编:100021