

[文章编号] 1007-385X(2008)02-0173-03

· 短篇论著 ·

西妥昔单抗联合 mIFL 治疗 15 例奥沙利铂耐药性转移性结直肠癌的疗效 Cetuximab plus mIFL in treatment of oxaliplatin-resistant metastatic colorectal cancer: efficacy and toxicity

王梅*, 王薇, 李永梅, 冯丹, 王雅杰(第二军医大学附属长海医院肿瘤科, 上海 200433)

[摘要] 目的: 观察西妥昔单抗联合 mIFL 治疗 15 例奥沙利铂耐药性转移性结直肠癌的疗效及安全性。方法: 15 例经病理或细胞学诊断的奥沙利铂治疗无效或失败的晚期结直肠癌患者, 西妥昔单抗首剂 400 mg/m², 第 1 周, 随后每周 1 次 250 mg/m², 3 周为一疗程, 西妥昔单抗先于化疗药物使用, 均联合 mIFL 方案治疗。结果: CR 2 例, PR 3 例, SD 6 例, PD 4 例, RR 为 33.33%, DCR 为 73.33%。TTP 为 3~48 周, 中位 TTP 17 周。最常见的毒性反应为痤疮样皮疹、腹泻、恶心、呕吐。结论: 西妥昔单抗联合 mIFL 治疗奥沙利铂耐药性转移性结直肠癌具有较高的总体疾病控制率, 且耐受性好, 不良反应多为轻中度, 可作为一线奥沙利铂治疗失败转移性结直肠癌的推荐方案。

[关键词] 西妥昔单抗; 奥沙利铂; 转移性结直肠癌

[中图分类号] R735.3; R730.54 **[文献标志码]** A

结直肠癌占恶性肿瘤的 10%~15%, 在美国及大多数的西方国家是肿瘤死因的第二位。我国虽属结直肠癌低发地区, 但随着经济的发展和膳食结构的变化, 其发病率在逐年提高。该肿瘤患者总的 5 年生存率约 50%, 如按 Dukes 分期分析, A 期可达 90%, B 期达 75%, C 期低于 50%, D 期不到 10%。未得到治疗的结、直肠癌肝转移患者, 中位生存期为 2.5~6.0 个月; 未能切除的直肠癌患者的中位生存期大约为 8 个月; 姑息性切除的直肠癌病人的中位生存期大约为 15 个月。晚期结直肠癌的治疗手段主要为综合治疗, 化疗与单克隆抗体靶向药物联合, 可使晚期结直肠癌的生存期延长至 24 个月。氟尿嘧啶(5-FU)为主的联合化疗仍是结直肠癌化疗的主流。甲酰四氢叶酸钙(leucovorin, CF)通过稳定氟尿嘧啶与胸苷酸合成酶的结合, 与 5-FU 有协同作用。5-FU + CF 的有效率大约在 20%, 并使中位生存期从最佳支持的大约 6 个月延长至 11 个月。20 世纪 90 年代后期奥沙利铂(oxaliplatin)、伊立替康(irinotecan)、卡培他滨(capecitabine)被证实为新一代的有效药物, 使大肠癌化疗效果获得极大的改善。21 世纪上市的生物靶向药物如西妥昔单抗(cetuximab)、贝伐单抗(avastin)等使结直肠癌的化疗疗效有了进一步提高。本研究于 2006 年 8 月至 2007 年 7 月, 应用西妥昔单抗联合 mIFL 治疗 15 例奥沙利铂耐药性转移性结直肠癌, 对其疗效及安全性进行了观察, 现将结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本组病例入选标准为: (1) 经病理或细胞学诊

断为晚期结直肠癌患者; (2) 近 1 年内曾用含奥沙利铂方案辅助治疗, 或者复发转移后用奥沙利铂治疗无效或失败者; (3) 患者年龄为 18~65 岁之间, Karnofsky 评分 > 70 分, 预计生存期 > 3 个月; (4) 有客观肿瘤指标可评价疗效; (5) 所有患者化疗前无肠道炎症性疾病、肠梗阻、肠功能紊乱等并发症; (6) 患者知情同意; (7) 实验室检测符合下列标准: 胆红素 < 正常值上限 1.5 倍, 谷丙/谷草转氨酶 < 正常值上限 2.5 倍, 血肌酐 < 正常值上限 1.5 倍, 白细胞 > 4 × 10⁹/L, 血小板 > 100 × 10⁹/L, 血红蛋白 > 90 g/L。心电图正常。

全组患者 15 例, 男性 9 例, 女性 6 例; 中位年龄 51(32~65) 岁, 中位体表面积 1.6(1.4~1.8) m², 中位 Karnofsky 评分 90(70~100) 分。

1.2 治疗方法

伊立替康 200 mg/m² 溶于生理盐水 250 ml, 静脉滴注 90 min, 第 1 天; CF 200 mg/m², 溶于 5% 葡萄糖液 250 ml 中静脉滴注 2 h, 第 1 天; 5-FU 400 mg/m² 加入 5% GS 40 ml 静脉推注, 第 1 天; 5-FU 2.4 g/m², 通过百特泵持续静脉注射 46 h。3 周为 1 疗程。西妥昔单抗初始剂量为 400 mg/m², 1 次注射第 1 周; 随后每周 1 次 250 mg/m²。西妥昔单抗先于化疗药物使用, 两者相隔 1 h 以上。在西妥昔单抗给药前 30 min 常规给予盐酸异丙嗪 25 mg 肌内注射, 地塞米松 5 mg 静推。

1.3 观察指标与评价标准

[作者简介] 王梅(1965-), 女, 安徽省合肥市人, 博士, 副主任医师, 主要从事肿瘤内科方面的研究

* Corresponding author. E-mail: wangmeib0211@hotmail.com

客观疗效参照 RECIST 实体肿瘤客观疗效标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD),计算客观有效率RR(CR + PR)和疾病控制率DCR(CR + PR + SD);每6周复查肿瘤变化,并进行疗效判定。肿瘤进展时间(time to progression, TTP)为化疗开始到肿瘤出现进展的时间。毒性反应按照美国 NCI CTC3.0 版的标准进行观察和判断,分为0~IV度。

2 结果

2.1 西妥昔单抗联合 mFOLFOX 治疗后疗效

入组患者 15 例,中位治疗周期为 4(2~8)周期。全部患者均按方案要求完成了化疗并可评价疗效及不良反应。结果显示:CR 2 例,PR 3 例,SD 6 例,PD 4 例,RR 为 33.33%,DCR 为 73.33%。TTP 为 3~48 周,中位 TTP 为 17 周。

2.2 西妥昔单抗联合 mFOLFOX 治疗的毒性作用

最常见的毒性反应为痤疮样皮疹,发生率为 86.67%;其中 I 度 3 例,II 度 5 例,III 度 5 例;主要部位为颜面部,其次为颈胸部和四肢。其他不良反应为恶心、呕吐、腹泻、骨髓抑制、脱发和疲乏。恶心和呕吐发生率为 61%,其中 III-IV 度呕吐发生率为 10%,腹泻发生率为 46.67%;其中 I 度 3 例,II 度 3 例,III/IV 度 1 例。贫血、白细胞和中性粒细胞减少以及血小板减少主要为 I-II 度,III 度白细胞减少发生率为 20%,III-IV 度中性粒细胞发生率为 10%。所有病例未见肝肾功能损害,未出现过敏反应和间质性肺炎。

3 讨论

1996 年, Rothenberg^[1]报道转移性大肠癌经 5-FU 为主的方案治疗失败后,使用伊立替康治疗,仍有 23% 可取得疗效。以后的 III 期对照研究证明,经 5-FU/LV 治疗失败的晚期大肠癌患者,应用伊立替康治疗分别与最佳支持治疗或与重复使用 5-FU/LV 静脉输注对比均可延长存活期。基于以上研究,美国 FDA 批准伊立替康可用于 5-FU/LV 治疗失败的转移性大肠癌患者。Saltz 等^[2]报道,伊立替康联合静脉推注 5-FU/LV 治疗一线转移性大肠癌与单用 5-FU/LV 推注相比,有效率提高,无进展生存时间和总生存时间均延长。西妥昔单抗是一种 IgG₁ 单克隆抗体,为人和鼠 EGFR 单克隆抗体的嵌合体,由鼠抗 EGFR 抗体和人 IgG₁ 的重链和轻链的恒定区域组成。西妥昔单抗可以竞争性抑制 EGFR 及其配体的结合,阻断受体相关酶的磷酸化,进而抑制细

胞生长,诱导凋亡,减少 MMP 和 VEGF 的生成,减少癌细胞进入正常组织的概率,控制癌细胞的转移,达到抗癌目的。西妥昔单抗已于 2004 年 2 月经美国 FDA 批准用于与伊立替康联合治疗 EGFR 阳性晚期结直肠癌的治疗,单药用于不能耐受伊立替康的 EGFR 阳性晚期结直肠癌的治疗。BOND 研究^[3]共纳入了 11 个欧洲国家 57 个医院 300 多例晚期 CRC 患者,西妥昔单抗与伊立替康联合治疗,超过半数的患者从此研究中获益,23% 患者的肿块体积收缩,另外 33% 的患者肿块停止增长。CRYSTAL 研究^[4]证实,西妥昔单抗联合 FOLFIRI 方案一线治疗 MCRC 患者显著改善缓解率、延长 PFS,并使疾病进展相关风险降低了约 15%。EPIC 研究^[5]证实,与伊立替康单药治疗组相比,西妥昔单抗加伊立替康治疗奥沙利铂治疗失败的转移性结直肠癌患者除了在 PFS 和 RR 方面有显著提高外,联合治疗组健康相关生活质量也得到更好的保护,症状评分(疼痛、恶心、失眠)以及总体健康状况评分恶化程度更轻。西妥昔单抗的不良反应轻微,以痤疮样皮疹、皮肤干燥和皲裂最常见,其他可有虚弱、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、荨麻疹及低血压;大约 <0.5% 的患者出现间质性肺炎,一旦确诊需要立刻停药并给予相关处理。多数研究认为,免疫组化测定 EGFR 表达水平与西妥昔单抗的疗效无关。而痤疮样皮疹的发生和严重程度与西妥昔单抗治疗反应和生存情况密切相关。BOND 试验中有 80% 的患者用药后出现了痤疮样皮疹,且与客观疗效有着明显的相关性,出现皮疹者与未出现皮疹者的有效率在联合组为 25.8% vs 6.3%,单药组为 13% vs 0。

本研究显示,应用西妥昔单抗联合 mFOLFOX 治疗 15 例奥沙利铂耐药性转移性结直肠癌,CR 2 例,PR 4 例,SD 6 例,PD 5 例,CR + PR 为 33.33%,DCR 73.33%。TTP 为 3~48 周,中位 TTP 为 17 周。疾病控制率较高。主要不良反应为皮疹、腹泻、恶心、呕吐、骨髓抑制、脱发和疲乏。其中最常见的不良反应为痤疮样皮疹,发生率为 86.67%,其中 I 度 3 例、II 度 5 例、III 度 5 例,主要部位为颜面部,其次为颈胸部和四肢。其他不良反应为恶心、呕吐、腹泻、骨髓抑制、脱发和疲乏。恶心和呕吐发生率为 60%,其中 III-IV 度呕吐发生率为 13.33%。腹泻发生率为 46.67%,其中 I 度 3 例、II 度 3 例、III/IV 度 1 例。贫血、白细胞和中性粒细胞减少以及血小板减少主要为 I-II 度,III 度白细胞减少发生率为 20%,III-IV 度中性粒细胞发生率为 13.33%。所有病例未见肝肾功能损害。未出现过敏反应和间质性

肺炎。本研究证实西妥昔单抗联合 mFOL 治疗奥沙利铂耐药性转移性结直肠癌具有较高的总体疾病控制率,且耐受性好,不良反应多为轻中度,可作为一线奥沙利铂治疗失败转移性结直肠癌的推荐方案。

[参 考 文 献]

- [1] Rothenberg ML, Eckardt JR, Kuhn JG, *et al.* Phase II trial of irinotecan in patients with progressive or rapidly recurrent colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 1996, 14(4): 1128-1135.
- [2] Delbaldo C, Pierga JY, Dieras V, *et al.* Pharmacokinetic profile of cetuximab alone and in combination with irinotecan in patients with advanced EGFR-positive adenocarcinoma [J]. *Eur J Cancer*, 2005, 41(12): 1739-1745.
- [3] Cunningham D, Humblet Y, Siena S, *et al.* Cetuximab monothe-

rapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(4): 337-345.

- [4] Lang I, Zaluski J, Changchein CR, *et al.* Cetuximab with irinotecan in first-line treatment of epidermal growth factor receptor-expressing metastatic colorectal cancer(mCRC): preliminary safety results (CRYSTAL) [C]. 42nd ASCO annual meeting, Atlanta, USA, 2006, 3555.
- [5] Abubakr Y, Eng C, Pautret V, *et al.* Cetuximab plus irinotecan for metastatic colorectal cancer(mCRC): safety analysis of 800 patients in a randomized phase III trial(EPIC) [C]. 42nd ASCO annual meeting. Atlanta, USA, 2006, 3556.

[收稿日期] 2008 - 01 - 30

[修回日期] 2008 - 03 - 04

[本文编辑] 韩 丹

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国肿瘤生物治疗杂志》常用英文缩略词表(二)

根据科技名词使用规则,已被公认公知的缩略词可以不加注释直接使用,非公认公知的缩略词首次出现时应写出全称。为方便作者和读者撰写和阅读论文,本刊将陆续公布肿瘤生物治疗专业中公认公知的常用英文缩略词,并注明其英文全称和中文名称。作者撰写论文时,可直接使用这些缩略词,无需写出英文全称。

AJCC	American Joint Committee on Cancer	美国癌症联合委员会
ASCO	American Society of Clinical Oncology	美国临床肿瘤学会
ATCC	American Type Culture Collection	美国典型培养物保藏中心
CR	complete remission, complete response	完全缓解
DCR	disease control rate	疾病控制率
DFS	disease-free survival	无病生存率
DRFS	distant-recurrence free survival	无远处复发生存率
FDA	Food and Drug Administration	(美国)食品药品监督管理局
ORR	overall response rate	总有效率
OS	overall survival	总生存率
PD	progressive disease	疾病进展, 恶化
PFS	progression-free survival	无进展生存
PR	partial remission, partial response	部分缓解
RFS	relapse-free survival	无复发生存
RR	response rate	有效率
SD	stable disease	稳定
SOP	standard operating procedure	临床试验标准操作规程
TNM	primary tumor, regional nodes, metastasis(tumor staging)	根据肿瘤(T)、淋巴结(N)及转移(M)情况的癌症分类法
TTF	time to treatment failure	治疗失败时间
TTP	time to progression	疾病进展时间
UICC	The International Union Against Cancer	国际抗癌联盟
WHO	World Health Organization	世界卫生组织

(本刊编辑部)