

## 西妥昔单抗联合 FOLFOX4 方案治疗转移性大肠癌的临床研究

胡剑平, 毛岸荣, 辛海贝, 黄河\*

解放军第八五医院, 上海 200030

**摘要:** **目的** 探讨西妥昔单抗注射液联合 FOLFOX4 方案治疗转移性大肠癌的临床疗效。**方法** 选择 2014 年 6 月—2015 年 12 月解放军第八五医院收治的转移性大肠癌患者 75 例作为研究对象, 将全部患者随机分为对照组 (37 例) 和治疗组 (38 例)。对照组给予 FOLFOX4 方案治疗: 第 1 天静脉滴注注射用奥沙利铂,  $85 \text{ mg/m}^2$  加入到 5% 葡萄糖溶液 250 mL 中; 在治疗第 1、2 天静脉滴注氟尿嘧啶注射液,  $300 \text{ mg/m}^2$  加入到生理盐水 250 mL 中; 在第 1、2 天静脉滴注亚叶酸钙注射液,  $400 \text{ mg/m}^2$  加入到生理盐水 250 mL 中。治疗组在对照组的基础上静脉滴注西妥昔单抗注射液  $500 \text{ mg/m}^2$ , 首次静脉滴注时间  $> 2 \text{ h}$ , 其后静脉滴注时间  $> 1 \text{ h}$ , 1 次/周。2 周为 1 个疗程, 两组患者均治疗 4 个疗程。观察两组的临床疗效, 比较两组的肿瘤标志物水平和不良反应情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 40.5%、52.6%, 疾病控制率分别为 70.3%、89.5%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组血清癌胚抗原 (CEA)、糖类抗原 199 (CA199) 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组这些观察指标的下降程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。对照组和治疗组皮疹总发生率分别为 8.11%、34.2%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 但其他不良反应比较差异均无显著性。**结论** 西妥昔单抗注射液联合 FOLFOX4 方案治疗转移性大肠癌具有较好的临床疗效, 可降低肿瘤标志物水平, 安全性好, 具有一定的临床推广应用价值。

**关键词:** 西妥昔单抗注射液; 注射用奥沙利铂; 氟尿嘧啶注射液; 亚叶酸钙注射液; 转移性大肠癌; 癌胚抗原; 糖类抗原 199  
**中图分类号:** R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2017)03-0500-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2017.03.034

## Clinical study on cetuximab combined with FOLFOX4 chemotherapy in treatment of metastatic colorectal cancer

HU Jian-ping, MAO An-rong, XIN Hai-bei, HUANG He

85 Hospital of People's Liberation Army, Shanghai 200030, China

**Abstract: Objective** To investigate the clinical effect of Cetuximab Solution for infusion combined with FOLFOX4 chemotherapy in treatment of metastatic colorectal cancer. **Methods** Patients (75 cases) with metastatic colorectal cancer in 85 Hospital of People's Liberation Army from June 2014 to December 2015 were randomly divided into the control group (37 cases) and the treatment group (38 cases). Patients in the control group were treated with FOLFOX4 chemotherapy and iv administered with Oxaliplatin for injection in the first day treatment,  $85 \text{ mg/m}^2$  added into normal saline 250 mL. And they were also iv administered with Fluorouracil Injection in the first and second day treatment,  $300 \text{ mg/m}^2$  added into normal saline 250 mL. In the same time, patients in the control group were iv administered with Calcium Folate Injection in the first and second day treatment,  $400 \text{ mg/m}^2$  added into normal saline 250 mL. Patients in the treatment group were iv administered with Cetuximab Solution for infusion on the basis of the control group,  $500 \text{ mg/m}^2$ , intravenous infusion of 2 h at the first time, followed by intravenous infusion of 1 h, once weekly. Patients in two groups were treated for 4 courses, 2 weeks as one course. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and tumor marker levels and adverse reactions in two groups were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 40.5% and 52.6%, respectively, the disease control rates in two groups were 70.3% and 89.5%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of CEA and CA199 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ( $P < 0.05$ ). And the observational indexes in

收稿日期: 2016-12-23

作者简介: 胡剑平 (1964—), 男, 上海人, 副主任医师, 第二军医大学研究生学历, 研究方向为结直肠肿瘤及微创外科。Tel: 13801787317 E-mail: jphugh@163.com

\*通信作者 黄河, 解放军第八五医院普外科主任。

the treatment group were significantly lower than those in the control group, with significant difference between two groups ( $P < 0.05$ ). The total incidence of skin rash in the control and treatment groups were 8.11% and 34.2%, respectively, and there was difference between two groups ( $P < 0.05$ ). But the other adverse reactions had no significant difference between two groups. **Conclusion** Cetuximab Solution for infusion combined with FOLFOX4 chemotherapy has clinical curative effect in treatment of metastatic colorectal cancer, can decrease tumor marker levels with good safety, which has a certain clinical application value.

**Key words:** Cetuximab Solution for infusion; Oxaliplatin for injection; Fluorouracil Injection; Calcium Folate Injection; metastatic colorectal cancer; CEA; CA199

随着当前饮食结构和生活方式的改变, 大肠癌的发病率逐年升高, 并且大肠癌早期诊断率低, 患者术后较易复发或转移, 为治疗带来困难。当前对于转移性大肠癌患者常采用全身化疗手段, 因此积极探索有效的转移性大肠癌的治疗方案依然是研究重点。奥沙利铂联合 5-氟尿嘧啶是治疗转移性大肠癌的一线治疗药物<sup>[1]</sup>。2012 版美国国立综合癌症网络 (NCCN) 推荐 5-氟尿嘧啶、奥沙利铂联合亚叶酸 (FOLFOX4 方案) 治疗晚期或转移性结直肠癌<sup>[2]</sup>。西妥昔单抗是一种以表皮生长因子受体 (EGFR) 为特异性靶点的单克隆抗体靶向药物, 可与肿瘤细胞上的 EGFR 发生特异性结合, 促进肿瘤细胞的凋亡, 提高肿瘤对放化疗的敏感性, 在治疗大肠癌取得了良好疗效<sup>[3-4]</sup>。本研究回顾性分析解放军第八五医院 2014 年 6 月—2015 年 12 月收治的转移性大肠癌患者 75 例的临床资料, 分析了西妥昔单抗联合 FOLFOX4 方案治疗转移性大肠癌的近期疗效和安全性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2014 年 6 月—2015 年 12 月解放军第八五医院收治的转移性大肠癌患者 75 例作为研究对象, 所有患者均经组织病理学诊断。其中男 40 例, 女 35 例; 年龄 33~71 岁, 平均年龄 (40.7±7.3) 岁; 病程 2~8 年, 平均病程 (5.8±2.7) 年; 病理类型: 39 例直肠癌, 36 例结肠癌; 转移类型: 25 例肝转移, 18 例肺转移, 18 例淋巴结转移, 8 例腹腔转移, 6 例盆腔转移。本研究中患者在治疗前常规行 K-Ras 基因检测结果均为野生型。本研究经医院伦理委员会的批准, 所有患者或其家属均知情同意并签署知情同意书。

入选标准: Karnofsky (KPS) 评分 > 60 分, 预计生存期 > 6 个月, 存在复发和转移, 未接受过化疗或距上次化疗时间超过 4 周, 肝肾功能正常。

排除标准: 排除伴有严重心、脑、肝、肾系统疾病的患者; 排除对化疗药物过敏的患者。

### 1.2 分组和治疗方法

将全部患者随机分为对照组 (37 例) 和治疗组 (38 例), 其中对照组男 21 例, 女 16 例; 年龄 35~71 岁, 平均年龄 (41.2±6.7) 岁; 病程 3~8 年, 平均病程 (5.9±1.9) 年。治疗组男 19 例, 女 19 例; 年龄 33~68 岁, 平均年龄 (38.6±5.9) 岁; 病程 2~7 年, 平均病程 (5.6±2.2) 年。两组患者的性别、年龄、病程等临床资料相比差异无统计学意义, 具有可比性。

对照组给予 FOLFOX4 方案治疗: 第 1 天静脉滴注注射用奥沙利铂 (江苏恒瑞医药股份有限公司生产, 规格 50 mg/瓶, 产品批号 15011815), 85 mg/m<sup>2</sup> 加入到 5% 葡萄糖溶液 250 mL 中; 在治疗第 1、2 天静脉滴注氟尿嘧啶注射液 (上海旭东海普药业有限公司生产, 规格 10 mL : 0.25 g, 产品批号 FA151109), 300 mg/m<sup>2</sup> 加入到生理盐水 250 mL 中; 在第 1、2 天静脉滴注亚叶酸钙注射液 (江苏恒瑞医药股份有限公司生产, 规格 10 mL : 0.1 g, 产品批号 20151107), 400 mg/m<sup>2</sup> 加入到生理盐水 250 mL 中。治疗组在对照组的基础上静脉滴注西妥昔单抗注射液 (德国默克公司生产, 规格 50 mL : 100 mg, 产品批号 153263) 500 mg/m<sup>2</sup>, 患者首次静脉滴注时间 > 2 h, 其后静脉滴注时间 > 1 h, 1 次/周。2 周为 1 个疗程, 两组患者均治疗 4 个疗程。

所有患者用药 15 min 内密切观察生命体征, 在用药前 30 min 均肌肉注射盐酸异丙嗪 25 mg、静脉推注西米替丁, 以预防不良反应的发生。

### 1.3 临床疗效评价标准

近期疗效评定标准按世界卫生组织 (WHO) 实体瘤客观疗效评价标准进行<sup>[5]</sup>, 分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD)、进展 (PD)。完全缓解 (CR): 全部病灶消失, 并维持 4 周以上; 部分缓解 (PR): 病灶缩小 50%, 并维持 4 周以上; 稳定 (SD): 病灶未缩小达 50%; 进展 (PD): 病灶增加达 25% 或出现新病灶。

总有效率 = (CR + PR) / 总例数

疾病控制率 = (CR + PR + SD) / 总例数

### 1.4 观察指标

采用电化学发光法检测两组患者的血清癌胚抗原 (CEA) 和糖类抗原 199 (CA199) 水平。

### 1.5 不良反应观察

观察从化疗开始至复查患者发生的不良反应情况, 按照美国国家癌症研究所通用毒性标准 (NCI-CTC) 3.0 版对不良反应进行评估和分级<sup>[6]</sup>, 神经毒性按 Levis 分级标准进行判定<sup>[7]</sup>。

### 1.6 统计学方法

本研究数据采用 SPSS 18.0 统计学软件进行处理, 计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 计量资料的组间比较采用 *t* 检验。计数资料各组间率或比例的比较采用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组 CR 为 6 例, PR 为 9 例, SD 为 11 例, 总有效率为 40.5%, 疾病控制率为 70.3%; 治疗组 CR 为 8 例, PR 为 12 例, SD 为 14 例, 总有效率为 52.6%, 疾病控制率为 89.5%。两组总有效率和疾病控制率比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 两组肿瘤标志物水平比较

治疗后, 两组 CEA、CA199 水平均显著降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 且治疗组这些观察指标的下降程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	总有效率/%	疾病控制率/%
对照	37	6	9	11	11	40.5	70.3
治疗	38	8	12	14	4	52.6*	89.5*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组肿瘤标志物水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

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

组别	n/例	CEA/(ng·mL <sup>-1</sup> )		CA199/(U·mL <sup>-1</sup> )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	37	858.62 ± 26.35	316.79 ± 16.57*	319.56 ± 13.71	152.77 ± 13.64*
治疗	38	832.56 ± 27.81	232.76 ± 18.30*▲	312.72 ± 16.53	65.42 ± 11.35*▲

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$  vs control group after treatment

### 2.3 两组不良反应比较

在治疗过程中, 对照组和治疗组皮疹总发生率分别为 8.11%、34.2%, 两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 但其他不良反应比较差异均无显著性, 见表 3。

在所有不良反应中, 最常见的是消化道反应如恶心呕吐, 其次为皮疹, 表现于患者的面部和躯干上半部。两组患者均出现不同程度的神经毒性, 主要表现为外周神经感觉的异常, 如四肢末端麻木或疼痛, 感觉迟钝, 多属于 I~II 度不良反应, 停药后可以恢复, 未影响治疗效果。此外, 两组均表现出骨髓抑制毒性, 如白细胞减少、中性粒细胞减少,

主要表现为 I、II 度。两组患者还有轻度肝肾功能损害。

## 3 讨论

大肠癌是常见的恶性肿瘤之一, 在我国的发病率逐年升高, 位居常见肿瘤的第 4 位<sup>[8]</sup>。大肠癌的早期诊断率较低, 确诊时多属中晚期, 且多为转移性, 因此应用化疗药物干预手段成为主要的治疗方法, 目的是为了缩小转移瘤的体积, 为手术切除提供可能性<sup>[9]</sup>。当前治疗转移性大肠癌的主要方法是采用化疗手段, 常用的标准化疗方案 5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙与奥沙利铂联合使用 (FOLFOX4 方案), 治疗晚期大肠癌的效果显著, 有效率约 40%<sup>[10]</sup>。

表3 两组不良反应比较

Table 3 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	皮疹			恶心呕吐		
		I~II度/例	III~IV度/例	总发生率/%	I~II度/例	III~IV度/例	总发生率/%
对照	37	3	0	8.1	16	4	54.1
治疗	38	9	4	34.2*	16	5	55.3

  

组别	n/例	腹泻			中性粒细胞减少		
		I~II度/例	III~IV度/例	总发生率/%	I~II度/例	III~IV度/例	总发生率/%
对照	37	3	1	10.8	4	0	10.8
治疗	38	4	1	13.2	3	1	10.5

  

组别	n/例	白细胞减少			神经毒性		
		I~II度/例	III~IV度/例	总发生率/%	I~II度/例	III~IV度/例	总发生率/%
对照	37	7	1	21.6	5	2	18.9
治疗	38	6	0	15.8	6	2	21.1

  

组别	n/例	肝功损害			肾功损害		
		I~II度/例	III~IV度/例	总发生率/%	I~II度/例	III~IV度/例	总发生率/%
对照	37	8	0	21.6	5	1	16.2
治疗	38	4	2	15.8	6	1	18.4

与对照组比较: \* $P < 0.05$ \* $P < 0.05$  vs control group

奥沙利铂属于铂类衍生物,通过生成烷化结合物作用于脱氧核糖核酸(DNA),形成链内和链间交联,从而抑制DNA的合成及复制,从而抑制肿瘤细胞的增殖<sup>[11]</sup>。5-氟尿嘧啶是作用于S期的细胞周期药物,在细胞内转变为5-氟尿嘧啶脱氧核苷酸,影响DNA的合成<sup>[12]</sup>。

近年来靶向治疗药物的出现使大肠癌的治疗有了新的进展,西妥昔单抗被批准用于转移性结直肠癌的治疗,能够与肿瘤细胞上的EGFR发生特异性结合,表皮生长因子常过度表达于肿瘤病灶中,与患者的不良预后转归具有密切关系。西妥昔单抗与EGFR结合后,阻断肿瘤细胞增殖信号的传导,阻滞细胞生长周期,诱导肿瘤细胞凋亡进程。从而达到抑制肿瘤进展的目的<sup>[13]</sup>。

CEA是一类多糖蛋白复合物的癌胚抗原,机体处于肿瘤异常增殖状态时,血清循环中CEA水平异常升高<sup>[14]</sup>。CA199是一种广谱的肿瘤标志物,多种肿瘤组织中均表现出不同程度的水平升高,且在结直肠癌中的检出阳性率较高<sup>[15]</sup>。本研究选择CEA、CA199作为监测指标,以判断大肠癌的复发和转移。

本研究以西妥昔单抗联合FOLFOX4方案治疗

转移性大肠癌患者,并探讨其疗效和安全性,结果显示治疗组的总有效率和疾病控制率显著高于对照组( $P < 0.05$ ),治疗4个疗程后治疗组和对照组的血清CEA、CA199水平较治疗前显著降低( $P < 0.05$ ),且治疗组的血清CEA、CA199水平显著低于对照组( $P < 0.05$ )。提示在FOLFOX4方案的基础上联合应用西妥昔单抗,能显著提高大肠癌患者的临床近期疗效,效果显著。推测其机制在于西妥昔单抗具有逆转肿瘤细胞的耐药性,阻断DNA的修复过程,从而与奥沙利铂和5-氟尿嘧啶发挥有效的协同抗肿瘤治疗作用<sup>[16]</sup>。

实验的不良反应主要表现在消化道反应、皮疹、神经毒性和骨髓抑制毒性等,与国内外文献报道一致<sup>[17-18]</sup>。皮疹是应用西妥昔单抗治疗过程中最常发生的不良反应,神经毒性反应常表现为外周感觉神经病变。其他不良反应包括腹泻、呕吐、发热和肝肾功能损伤多属轻度至中度,重度不良反应较少,经临床对症处理均可控制,未出现因不良反应而影响治疗者。在不良反应中,仅皮疹的发生率在西妥昔单抗联合治疗方案中显著升高,两组化疗方案在消化道反应、皮疹、神经毒性和骨髓抑制毒性、腹泻、肝肾功能损伤等不良反应的发生率均无显著性

差异。

综上所述,西妥昔单抗联合 FOLFOX4 方案治疗转移性大肠癌具有较好的临床疗效,可降低肿瘤标志物水平,安全性好,具有一定的临床推广应用价值。

#### 参考文献

- [1] Yamada Y, Takahari D, Matsumoto H, *et al.* Leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin plus bevacizumab versus S-1 and oxaliplatin plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer (SOFT): an open-label, non-inferiority, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(13): 1278-1286.
- [2] Bendell J C, Bekaii-Saab T S, Cohn A L, *et al.* Treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic colorectal cancer initially treated with FOLFOX-bevacizumab or FOLFIRI-bevacizumab: results from ARIES, a bevacizumab observational cohort study [J]. *Oncologist*, 2012, 17(12): 1486-1495.
- [3] 何 干, 杨 强, 李启刚, 等. 西妥昔单抗或贝伐单抗联合 FOLFOX4 方案治疗晚期直肠癌患者的临床观察 [J]. *中国药房*, 2016, 27(8): 1078-1081.
- [4] Van Cutsem E, Lenz H J, Köhne C H, *et al.* Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(7): 692-700.
- [5] World Health Organization. *Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment* [M]. Geneva: World Health Organization, 1979.
- [6] Basch E, Iasonos A, McDonough T, *et al.* Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: results of a questionnaire-based study [J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(11): 903-909.
- [7] Franklin H R, Simonetti G P, Dubbelman A C, *et al.* Toxicity grading systems A comparison between the WHO scoring system and the Common Toxicity Criteria when used for nausea and vomiting [J]. *Ann Oncol*, 1994, 5(2): 113-117.
- [8] Nishihara R, Wu K, Lochhead P, *et al.* Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(12): 1095-1105.
- [9] Siegel R, DeSantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2014, 64(2): 104-117.
- [10] 孔天东, 朱 眉, 高伟艳, 等. 晚期大肠癌 SOX 与 FOLFOX4 方案一线化疗对生存质量影响随机对照研究 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2014, 21(18): 1445-1450.
- [11] 牛子长. 奥沙利铂术前化疗对胃癌细胞凋亡与增殖作用的研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2008.
- [12] 崔韶晖, 王艳颖, 陈 曦, 等. 5-氟尿嘧啶诱导肿瘤细胞凋亡的研究 [J]. *大连民族学院学报*, 2008, 10(3): 207-210.
- [13] Montagut C, Dalmases A, Bellosillo B, *et al.* Identification of a mutation in the extracellular domain of the Epidermal Growth Factor Receptor conferring cetuximab resistance in colorectal cancer [J]. *Nat Med*, 2012, 18(2): 221-223.
- [14] Uehara M, Kinoshita T, Hojo T, *et al.* Long-term prognostic study of carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 15-3 (CA15-3) in breast cancer [J]. *Int J Clin Oncol*, 2008, 13(5): 447-451.
- [15] Zhong W, Yu Z, Zhan J, *et al.* Association of serum levels of CEA, CA199, CA125, CYFRA21-1 and CA72-4 and disease characteristics in colorectal cancer. [J]. *Pathol Oncol Res*, 2015, 21(1): 83-95.
- [16] 徐全晓, 赵旭林, 马 磊. 西妥昔单抗联合 FOLFOX4 方案在转移性结直肠癌治疗中的临床应用价值分析 [J]. *中国现代药物应用*, 2016, 10(4): 135-136.
- [17] 马怀幸, 鲁 超, 余一祎, 等. 西妥昔单抗联合含奥沙利铂化疗方案对转移性结直肠癌作用的系统评价和 Meta 分析 [J]. *中国临床医学*, 2014, 21(1): 68-74.
- [18] 张婷婷, 苏 丹, 李 娟, 等. 西妥昔单抗联合化疗治疗转移性结直肠癌的临床疗效观察 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2015(6): 584-588.