

西妥昔单抗或贝伐单抗联合FOLFOX4方案治疗野生型KRAS晚期直肠癌的临床疗效

吴军宜, 陈桂生, 韦 林

柳州市柳江区人民医院普外科, 广西 柳州 545100

摘要: **目的** 比较西妥昔单抗联合FOLFOX4与贝伐单抗联合FOLFOX4两种方案治疗野生型KRAS晚期直肠癌的临床疗效及安全性。**方法** 选取2012年1月—2017年1月至柳州市柳江区人民医院肿瘤内科治疗的野生型KRAS晚期直肠癌患者75例, 根据治疗方案的不同分为A、B、C 3组, A组23例单纯利用FOLFOX4方案治疗, B组27例采用贝伐单抗联合FOLFOX4方案, C组25例采用西妥昔单抗联合FOLFOX4方案, 比较各组临床有效率, 观察每组不良反应发生情况。随访后, 计算各组平均无进展生存期(PFS)。**结果** 3组客观有效率(ORR)分别为13.04%、51.85%、60.00%, AB、AC组间比较差异均有统计学意义($P < 0.01$), B、C两组间差异无统计学意义。3组疾病控制率(DCR)分别为73.91%、88.89%、92.00%, 各组之间两两比较差异也均无统计学意义。A、B、C 3组中位PFS分别为8.2、10.1、9.4个月, 3组间中位PFS差异无统计学意义, 3组患者均未出现治疗相关的死亡, 主要不良反应有骨髓抑制和呕吐, 另外偶发外周神经毒性、肝损伤、手足综合征等, 发生率较低。B组未出现贝伐单抗相关的高血压、鼻出血、肠穿孔等不良反应, C组出现6例皮疹(24.00%)。**结论** 西妥昔单抗或贝伐单抗联合FOLFOX4方案均可提高野生型KRAS晚期直肠癌的临床疗效, 两种方案疗效相当, 不良反应均较小, 值得临床推广使用。

关键词: 直肠癌; 野生型KRAS; 西妥昔单抗; 贝伐单抗; FOLFOX4方案

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2019)04-0693-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.04.018

Clinical efficacy of cetuximab or bevacizumab in combination with FOLFOX4 regimen for treatment of wild type KRAS advanced rectal cancer

WU Junyi, CHEN Guisheng, WEI Lin

Department of General Surgery, The Liuzhou River District People's Hospital of Liuzhou City, Liuzhou 545100, China

Abstract: **Objective** To compare the clinical efficacy and safety of cetuximab plus FOLFOX4 and bevacizumab combined with FOLFOX4 in the treatment of wild-type KRAS advanced rectal cancer. **Methods** From January 2012 to January 2017, 75 patients with wild type KRAS advanced rectal cancer treated in our department were divided into A, B and C groups according to the treatment regimen, and 23 patients in group A FOLFOX4 regimen, 27 patients in group B received bevacizumab combined with FOLFOX4 regimen, 25 patients in group C received cetuximab plus FOLFOX4 regimen. The clinical efficacy of each group was compared, and the incidence of adverse reactions in each group was observed. After follow-up, mean progression-free survival (PFS) was calculated for each group. **Results** The objective response rates (ORR) of three groups were 13.04%, 51.85% and 60.00%, respectively, with significant difference between the three groups ($P < 0.01$). The difference between A and C, B and C groups was statistically significant ($P < 0.01$). There was no significant difference between B and C groups. The control rates (DCR) were 73.91%, 88.89%, 92.00% respectively. There was no significant difference among the three groups. The median PFS of group A, B and C were 8.2 months, 10.1 months and 9.4 months respectively. There was no significant difference in median PFS between the three groups. Related to death, the main adverse reactions are myelosuppression and vomiting, the other occasional peripheral neurotoxicity, liver injury, hand-foot syndrome, the incidence is low. B group did not appear bevacizumab related hypertension, nosebleeds, intestinal perforation and other adverse reactions, C group appeared in 6 cases of rash (24.00%). **Conclusion** Both cetuximab and bevacizumab combined with FOLFOX4 can improve the clinical efficacy of wild-type KRAS late-rectal cancer. The

收稿日期: 2018-09-15

第一作者: 吴军宜(1972—),男,广西柳州市,本科,副主任医师,研究方向为普通外科学。E-mail: dgy487@163.com

two regimens have similar curative effect and small adverse reactions, which are worthy of clinical promotion.

Key words: rectal cancer; wild type KRAS; cetuximab; bevacizumab; FOLFOX4

近年来我国结直肠癌的发病率有上升趋势,且病死率位于所有恶性肿瘤的第3位,仅次于肺癌和肝癌^[1]。因此可有效延长患者生存期,提高患者生活质量的治疗方案成为学者们关注的重点。以往的治疗方式以氟尿嘧啶、卡培他滨、伊利替康、奥沙利铂等药物化疗为主,但是对于晚期直肠癌,化疗效果并不理想^[2-3]。近年来随着分子生物学的快速发展,靶向治疗开始成为肿瘤治疗的新方向。西妥昔单抗和贝伐单抗目前应用较为广泛的两种单克隆抗体^[4]。本文探讨了这两种药物联合FOLFOX4(奥沙利铂、5-氟尿嘧啶和亚叶酸钙)方案一线治疗野生型KRAS晚期直肠癌的临床疗效及安全性,旨在为临床用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

经柳州市伦理委员会同意,选取2012年1月—2017年1月至柳州市柳江区人民医院肿瘤内科治疗的野生型KRAS晚期直肠癌患者75例,按治疗方案的不同分为A、B、C组。纳入标准:(1)所有患者均经组织病理学检查,确诊为直肠癌,经PCR检测确定为野生型KRAS基因;(2)至少有1处可测量病灶;(3)临床分期为IV期;(4)美国东部肿瘤协作组织(ECOG)体能状况评分^[5]≤2分。排除标准:(1)有严重心、肝、肾等重要脏器疾病,不可耐受化疗者;(2)预测生存期较短,达不到本研究随访要求者;(3)心理或经济状况影响正常治疗者。3组患者基本情况差异无统计学意义,见表1。所有患者对本次研究知情并签署同意书。

表1 3组患者基本情况比较

Table 1 Comparison on basic situation in three groups

组别	n/例	性别/例		年龄分布/例		病理学类型/例			是否手术/例	
		男	女	≥65岁	<65岁	腺癌	黏液腺癌	混合型	是	否
A	23	20	3	7	16	22	1	0	19	4
B	27	23	4	9	18	25	1	1	22	5
C	25	21	4	7	18	23	1	1	22	3

1.2 治疗方法

A组治疗方法:注射用奥沙利铂(浙江海正药业股份有限公司,国药准字H20093811,规格50 mg,批号20110311、20140311、20160922)85 mg/m²,静脉滴注,1次/d;氟尿嘧啶注射液(天津金耀氨基酸有限公司,国药准字H12020959,0.25 g/10 mL,批号11090259、13060419、15081107)先400 mg/m²,静脉推注,1次/d,后2 400 mg/m²静脉滴注,滴注时间46 h;亚叶酸钙注射液(重庆药友制药有限责任公司,国药准字H20010615,规格0.1 g/10 mL,批号20110815、20131103、20150722)400 mg/m²静脉滴注1次/d,1个化疗周期为2周。

B组治疗方法:贝伐珠单抗注射液(瑞士罗氏制药公司,国药准字S20120068,规格100 mg/4 mL,批号20111012、20140508、20160725)5 mg/kg,静脉滴注,1次/2周,FOLFOX化疗方案与A组相同。

C组治疗方法:西妥昔单抗注射液(BoehringerIngelheim PharmaGmbHCoKG, S20050095,规格100 mg/20 mL,批号20111202、

20140605、20160512)首剂用药400 mg/m²,静脉滴注,持续时间<2 h,之后为250 mg/m²,静脉滴注,时间<1 h,1次/周,FOLFOX化疗方案与A组相同。

1.3 观察指标

1.3.1 近期疗效评价 近期疗效评价参考实体瘤疗效评价标准^[6](PECIST),疗效可分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)4个等级,计算客观有效率(ORR)和疾病控制率(DCR)。ORR=(CR+PR)/总病例数;DCR=(CR+PR+SD)/总病例数。3个治疗周期复查1次CT,用以近期疗效评估。

1.3.2 不良反应评估 不良反应参考美国国家癌症研究所通用毒性标准(NCI-CTC)进行评估和分级^[6]。

1.3.3 随访 采用门诊和电话随访相结合的方式对所有患者进行随访,末次随访时间为2018年1月4日。无进展生存期(PFS),从治疗开始直到复查CT时发现疾病进展(PD),或者直到患者因肿瘤而死亡。

1.4 统计学方法

本实验数据采用SPSS18.0统计学软件进行数据处理并分析,计量资料用表示,采用 t 检验;计数资料用百分率表示,应用检验;应用Kaplan-Meier分析法绘制生存曲线;组间生存比较采用log-rank检验。

2 结果

2.1 3组近期疗效评价

A组23例患者治疗周期4~19个,B组27例患者治疗周期5~20个,C组25例患者治疗周期5~21个,75例患者均进行了近期疗效评价;3组客观有效率(ORR)分别为13.04%、51.85%、60.00%,A、B两组间差异有统计学意义($P<0.01$),A、C两组间差异有统计学意义($P<0.01$),B、C两组间差异无统计学意义;3组疾病控制率(DCR)分别为73.91%、88.89%、92.00%,各组两两比较差异也均无统计学意义,见表2。

表2 3组近期疗效比较

Table 2 Comparison on short-term efficacy in three groups

组别	n/例	CR/ 例	PR/ 例	SD/ 例	PD/ 例	ORR/%	DCR/%
A	23	0	4	13	7	17.39	73.91
B	27	0	14	10	3	51.85*	88.89
C	25	0	15	8	2	60.00*	92.00

与A组比较:* $P<0.05$

* $P<0.05$ vs A group

表3 3组患者不良反应情况比较

Table 3 Comparison on adverse reactions in three groups

组别	分级	骨髓抑制/例	恶心呕吐/例	外周神经毒性/例	肝损伤/例	手足综合症/例	皮疹/例
A	1~2级	7	11	1	1	1	2
	3~4级	1	1	0	0	0	0
B	1~2级	21	22	3	3	4	0
	3~4级	4	1	0	0	0	0
C	1~2级	14	14	2	3	3	6
	3~4级	4	0	1	0	0	0

3 讨论

结直肠癌发病率位于所有恶性肿瘤的第3位,属于常见的恶性肿瘤^[7]。随着肿瘤标志物等检测技术的应用及普查的推广,结直肠癌的早期检出率得到提高,使得病死率有所下降,但是晚期直肠癌的治疗方法并没有进展性的突破,病死率仍然居高不下^[8]。目前晚期直肠癌的治疗以氟尿嘧啶类药物联合奥沙利铂(FOL-FOX)方案应用最为广泛,但是疗

2.2 3组生存结果比较

本研究随访截至到2018年1月4日,由于部分患者随访期较短,未获得总生存数据,故仅对PFS进行了分析,A组中位PFS为8.2个月(95%可信区间:4.3~12.1),B组中位PFS为10.1个月(95%可信区间:6.9~13.2),C组中位PFS为9.4个月(95%可信区间:6.4~12.8),3组中位PFS差异无统计学意义,见图1。

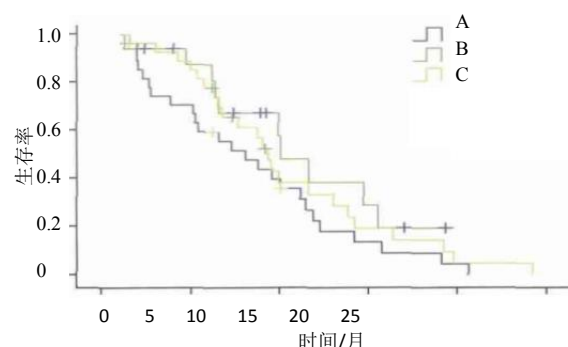


图1 3组患者无进展生存曲线

Fig. 1 Progression free survival curve of three groups

2.3 3组患者不良反应情况

3组患者均未出现治疗相关的死亡,主要不良反应有骨髓抑制和呕吐,另外偶发外周神经毒性、肝损伤、手足综合症等,发生率较低。B组未出现贝伐单抗相关的高血压、鼻出血、肠穿孔等不良反应,C组出现6例皮疹(24.00%),具体见表3。

效仍不尽人意。近年来分子靶向治疗逐渐成为肿瘤治疗中的热点研究,其中西妥昔单抗和贝伐单抗对结直肠癌的靶向治疗效果得到了较多的认可^[9]。但是对于不同的KRAS基因类型,这两种药物的治疗效果还存在争议。向芳等^[10]报道指出对于KRAS基因突变型结直肠癌患者,贝伐单抗可作为一线用药,疗效较好,但是对于野生型KRAS基因型的患者,更倾向于西妥昔单抗作为首选方案。目前相关

研究较多,但是是否可以将西妥昔单抗作为野生KRAS基因型患者的一线用药和维持用药仍存在争议^[11-12]。2014年Wasan等^[13]通过对照试验得出对于KRAS野生型患者,西妥昔单抗联合FOLFOX方案并将西妥昔单抗作为维持用药较没有将西妥昔单抗作为维持用药的对照组无进展生存时间要长,验证了西妥昔单抗作为KRAS野生型晚期直肠癌患者的一线用药和维持治疗的可行性。

本实验中,FOLFOX方案、贝伐单抗联合FOLFOX方案、西妥昔单抗联合FOLFOX4方案治疗组的客观有效率分别为13.04%、51.85%、60.00%,3组间差异有统计学意义($P<0.01$),AB、AC组间比较差异均有统计学意义($P<0.01$),A、C两组间差异有统计学意义($P<0.01$),B、C两组间差异无统计学意义,与夏学明等^[14]研究结果相似,说明贝伐单抗和西妥昔单抗联合FOLFOX4方案对野生KRAS晚期直肠癌均有显著疗效;3组疾病控制率分别为73.91%、88.89%、92.00%,3组间差异无统计学意义,各组之间两两比较差异也均无统计学意义,疾病控制率西妥昔单抗和贝伐单抗的应用并没有起到显著作用,这也可能与本实验随访时间短,病例数少有关。A组中中位PFS为8.2个月(95%可信区间:4.3~12.1),B组中中位PFS为10.1个月(95%可信区间:6.9~13.2),C组中位PFS为9.4个月(95%可信区间:6.4~12.8),与国内外相关研究数据相似^[15]。3组患者均为出现治疗相关的死亡,主要不良反应有骨髓抑制和呕吐,另外偶发外周神经毒性、肝损伤、手足综合症等,发生率较低。B组未出现贝伐单抗相关的高血压、鼻出血、肠穿孔等不良反应,C组出现6例皮疹(24.00%)。

综上所述,西妥昔单抗或贝伐单抗联合FOLFOX4方案均可提高野生KRAS晚期直肠癌的疗效,且两者效果相当。但是由于本试验入选病例较少,随访时间短,对于该方案能否延长患者生存期尚不能验证,另外两种靶向药物的用药方法和剂量有待进一步研究。

参考文献

- [1] 郑铎,吕超,吴玉立,等. 贝伐单抗联合FOLFIRI方案治疗转移性结直肠癌的研究进展[J]. 肿瘤, 2013, 33(6): 571-574.
- [2] Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2014, 25(3): iii1-iii9.
- [3] Xu R H, Li Y H, Luo H Y, et al. Continuing single-agent capecitabine as maintenance therapy after induction of XELOX(or FOLFOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2015(suppl; abstr3580)33.
- [4] Duelland S, Guren T K, Hagness M, et al. Chemotherapy or liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer? [J]. Ann Surg, 2015, 261(5): 956-960.
- [5] Van Cutsem E, Tejpar S, Vanbeckvoort D, et al. Inpatient cetuximab dose escalation in metastatic colorectal cancer according to the grade of early skin reactions: the randomized EVEREST study [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(23): 2861-2868.
- [6] 郑寒蕊, 文凤, 吴逢波, 等. 西妥昔单抗联合奥沙利铂与5-氟尿嘧啶治疗结肠癌的相互作用研究进展[J]. 中国药房, 2016, 27(14): 2014-2016.
- [7] 马冬, 董秋美. 西妥昔单抗联合FOLFOX4方案在转移性结肠癌一线治疗的疗效预测[J]. 循证医学, 2009, 9(3): 152-154.
- [8] Wen F, Tang R, Sang Y, et al. Which is false: oxaliplatin or fluoropyrimidine? An analysis of patients with first-line epidermal growth factor receptor monoclonal antibody [J]. Cancer Sci, 2013, 104(10): 1330.
- [9] Ekblad L, Johnsson A. Cetuximab sensitivity associated with oxaliplatin resistance in colorectal cancer [J]. Anticancer Res, 2012, 32(3): 783.
- [10] 向芳, 谢小军, 殷先利. 西妥昔单抗用于晚期结直肠癌患者维持治疗的可行性[J]. 实用医院临床杂志, 2017, 14(4): 11-14.
- [11] Yarom N, Jonker D J. The role of the epidermal growth factor receptor in the mechanism and treatment of colorectal cancer [J]. Discov Med, 2011, 11(57): 95.
- [12] 郭桂芳, 夏良平, 徐瑞华, 等. 西妥昔单抗联合化疗治疗晚期结肠癌的生存分析及KRAS对疗效的影响[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2011, 32(5): 637-642.
- [13] Wasan H, Meade A M, Adams R, et al. COIN-B investigators. Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): a randomized phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(6): 631-639.
- [14] 夏学明, 毛志远, 苏丹, 等. FOLFOX联合贝伐单抗或西妥昔单抗一线治疗野生型KRAS晚期结直肠癌的临床疗效[J]. 肿瘤, 2014, 34(11): 1035-1039.
- [15] Siena S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, et al. Biomarkers predicting clinical outcome of epidermal growth factor receptor-targeted therapy in metastatic colorectal cancer [J]. Natl Cancer Inst, 2009, 101(19): 1308-1324.