

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2021.09.021

西妥昔单抗联合 FOLFOX4 方案治疗经弥散加权成像确诊结直肠癌术后复发疗效分析*

孙召龙¹, 孙爱国², 郭影¹, 张丽娜¹, 王铁^{1△}

(1. 河北省沧州中西医结合医院, 河北 沧州 061001; 2. 河北省沧县医院, 河北 沧州 061001)

摘要:目的 探讨西妥昔单抗联合 FOLFOX4(奥沙利铂+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶)方案治疗结直肠癌术后复发的疗效。方法 选取河北省沧州中西医结合医院 2017 年 4 月至 2019 年 4 月收治的经弥散加权成像(DWI)确诊为结直肠癌术后复发患者 46 例,按随机数字表法分为对照组和联合组,各 23 例。两组患者均予 FOLFOX4 方案化疗,联合组患者加用西妥昔单抗治疗,均连续治疗 12 周。结果 联合组患者的客观缓解率为 86.96%,显著高于对照组的 52.17% ($P < 0.05$);联合组和对照组的疾病控制率相当(95.65% 比 82.61%, $P > 0.05$);治疗后,联合组的 12 个月生存率为 95.65%,显著高于对照组的 69.57% ($P < 0.05$);与对照组比较,联合组的无进展生存期显著提高 ($P < 0.05$);联合组的癌胚抗原、糖类抗原 199、糖类抗原 724 水平均显著降低 ($P < 0.05$);两组不良反应发生率相当 ($P > 0.05$)。结论 西妥昔单抗联合 FOLFOX4 方案治疗结直肠癌术后复发疗效良好,可降低患者的血清肿瘤标志物水平,提高生存质量,且安全性较好。

关键词:西妥昔单抗;FOLFOX4 方案;弥散加权成像;结直肠癌;手术;复发;临床疗效

中图分类号:R969.4;R979.1

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2021)09-0071-03

Efficacy of Cetuximab Combined with FOLFOX4 Regimen in the Treatment of Patients with Postoperative Recurrence of Colorectal Cancer Diagnosed by Diffusion-weighted Imaging

SUN Zhaolong¹, SUN Aiguo², GUO Ying¹, ZHANG Lina¹, WANG Tie¹

(1. Cangzhou Integrated Chinese and Western Medicine Hospital, Cangzhou, Hebei, China 061001; 2. Cangxian Hospital, Cangzhou, Hebei, China 061001)

Abstract: Objective To investigate the efficacy of cetuximab combined with FOLFOX4 regimen(oxaliplatin + calcium folinate + 5-fluorouracil) in the treatment of postoperative recurrence of colorectal cancer. **Methods** A total of 46 patients with postoperative recurrence of colorectal cancer diagnosed by diffusion-weighted imaging(DWI) from April 2017 to April 2019 were selected and divided into the control group and the combined group according to the random number table method, 23 cases in each group. The patients in the two groups received FOLFOX4 chemotherapy, on this basis, the patients in the combined group were treated with cetuximab. Both groups were continuously treated for 12 weeks. **Results** The objective remission rate(ORR) of the combined group was 86.96%, which was significantly higher than 52.17% of the control group ($P < 0.05$). The disease control rate(DCR) of the combined group was similar to that of the control group(95.63% vs. 82.61%, $P > 0.05$). After treatment, the 12-month survival rate of the combined group was 95.65%, which was significantly higher than 69.57% of the control group ($P < 0.05$). The progression-free survival(PFS) of the combined group was significantly longer than that of the control group ($P < 0.05$). The levels of carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 199 and carbohydrate antigen 724 in the combined group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was similar between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Cetuximab combined with FOLFOX4 regimen is effective and safe in the treatment of postoperative recurrence of colorectal cancer, which can reduce the levels of serum tumor markers, and improve the quality of life of patients.

Key words: cetuximab; FOLFOX4 regimen; diffusion-weighted imaging; colorectal cancer; operation; recurrence; clinical efficacy

结直肠癌为常见消化系统恶性肿瘤,主要临床表现为消化不良、大便潜血等^[1]。目前,临床以手术切除为

*基金项目:河北省医学科学研究重点课题项目[20200618]。

第一作者:孙召龙,男,硕士,主治医师,研究方向为影像医学,(电子信箱)langdi703@163.com。

△通信作者:王铁,男,硕士,副主任医师,研究方向为胃肠肿瘤学,(电子信箱)melodyofsea@163.com。

军医学学报,2018,40(17):1595-1598.

2018,9(5):43-45.

[7] VENEVA E, RAYCHEVA R, BELCHEVA A. Efficacy of erbium-doped yttrium aluminium garnet for achieving pre-emptive dental laser analgesia in children: A study protocol for a randomized clinical trial[J]. Medicine, 2018, 97(51):1-9.

[9] 陈涛, 吴奕涵, 敖保林, 等. 布托啡诺超前镇痛联合颈丛神经阻滞中加入右美托咪定在甲状腺手术中的应用[J]. 山东医药, 2018, 58(18):80-84.

[8] 李雁军, 郭玮, 张选强, 等. 酒石酸布托啡诺不同给药方式对剖宫产术后镇痛效果的影响[J]. 中国临床实用医学,

[10] 范捷. 布托啡诺超前镇痛对腹腔镜胆囊切除术患者血气指标、应激反应的影响[J]. 中国合理用药探索, 2019, 16(5):94-97.

(收稿日期:2020-09-03)

表1 两组患者一般资料比较($n=23$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups($n=23$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	手术方式[例(%)]		肿瘤部位[例(%)]		TNM分期[例(%)]		
			开腹	腹腔镜	结肠	直肠	Ⅱ期	Ⅲ期	Ⅳ期
对照组	13/10	52.36 $\pm$ 5.40	4(17.39)	19(82.61)	15(65.22)	8(34.78)	11(47.83)	11(47.83)	1(4.35)
联合组	12/11	52.41 $\pm$ 5.42	4(17.39)	19(82.61)	14(60.87)	9(39.13)	10(43.48)	12(52.17)	1(4.35)
χ^2/t 值	0.088	0.031		0.000		1.290		0.091	
P 值	0.767	0.975		1.000		0.256		0.956	

主要治疗方案,但术后易复发,严重影响患者的生存质量^[2]。FOLFOX4(奥沙利铂+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶)方案为结直肠癌的一线化学治疗(简称化疗)方案,但效果不佳,患者生存期短^[3]。西妥昔单抗是抗表皮生长因子受体(EGFR)人/鼠嵌合单克隆抗体,具有较强的抗肿瘤活性,广泛用于治疗非小细胞肺癌、结肠癌等^[4-5]。本研究中探讨了西妥昔单抗结合 FOLFOX4 方案治疗结直肠癌术后复发的疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经实验室病理诊断为结直肠癌,行手术治疗后经弥散加权成像(DWI)确诊为结直肠癌术后复发;预计生存期不短于6个月。本研究方案经河北省沧州中西医结合医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:伴严重消化道出血、脑出血等;意识或精神障碍,不能与医护人员进行有效沟通;对本研究中所用药物有严重过敏史。

病例选择与分组:选取河北省沧州中西医结合医院2017年4月至2019年4月收治的结直肠癌术后复发患者46例,按随机数字表法分为对照组和联合组,各23例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

两组患者均予 FOLFOX4 方案化疗,2周1次。第1天,静脉滴注奥沙利铂甘露醇注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20050962,规格为每支 100 mL:奥沙利铂 0.1 g 与甘露醇 5.0 g)85 mg/m²,亚叶酸钙注射液[重庆药友制药有限责任公司,国药准字 H20010615,规格为每支 10 mL:0.1 g(按 C₂₀H₂₃N₇O₇计)]400 mg/m²;第2天持续静脉泵注 5-氟尿嘧啶注射液(亚宝药业集团股份有限公司,国药准字 H20057995,规格为每支 10 mL:0.25 g)1 600 mg/m²,泵注 45 h。联合组患者在此基础上静脉滴注西妥昔单抗注射液(Merck Healthcare KGaA,进口药品注册证号 S20130004,规格为每支 100 mg:20 mL)500 mg/m²,1周1次。两组患者均连续治疗12周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:随访1年,统计生存情况,计算无进展生存期(PFS)。抽取患者治疗前、后静脉血,离心,分离,取血清,采用酶联免疫吸附法检测癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)、糖类抗原 724(CA724)水平。统计患者不良反应发生情况,根据世界卫生组织(WHO)标准中抗癌药物常见毒副反应分级^[6],分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ度,包括消化道反应、感觉神经毒性、皮疹、白细胞减少、血小板减少。

疗效判定:依据实体肿瘤疗效评价标准(RECIST)1.0中的诊断标准^[7]。病灶全部消失,且持续时间 ≥ 4 周,为完全缓解(CR);病灶最大直径缩小 $\geq 30\%$,且持续时间 ≥ 4 周,为部分缓解(PR);病灶最大直径缩小 $< 30\%$ 或增加 $< 20\%$,且持续时间 ≥ 4 周,为稳定(SD);病灶最大直径增加 $\geq 20\%$,或出现新病灶,为进展(PD)。客观缓解率(ORR)=CR+PR,疾病控制率(DCR)=CR+PR+SD。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表5。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%), $n=23$]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups
[case(%), $n=23$]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
对照组	0(0)	12(52.17)	7(30.43)	4(17.39)	12(52.17)	19(82.61)
联合组	5(21.74)	15(65.22)	2(8.70)	1(4.35)	20(86.96)	22(95.65)
χ^2 值					6.571	2.020
P 值					0.010	0.155

表3 两组患者生存质量比较($n=23$)

Tab. 3 Comparison of quality of life between the two groups($n=23$)

组别	生存6个月[例(%)]	生存12个月[例(%)]	无进展生存期($\bar{X} \pm s$,月)
对照组	23(100.00)	16(69.57)	6.38 $\pm$ 2.01
联合组	23(100.00)	22(95.65)	10.27 $\pm$ 2.57
χ^2/t 值	0.000	5.447	5.718
P 值	1.000	0.020	0.000

表4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), n=23]

Tab. 4 Comparison of the incidence of adverse drug reactions between the two groups[case(%), n=23]

组别	消化道反应				感觉神经毒性				皮疹				白细胞减少				血小板减少			
	I度	II度	III度	IV度	I度	II度	III度	IV度	I度	II度	III度	IV度	I度	II度	III度	IV度	I度	II度	III度	IV度
对照组	6(26.09)	2(8.70)	1(4.35)	0(0)	5(21.74)	2(8.70)	1(4.35)	0(0)	2(8.70)	1(4.35)	0(0)	0(0)	4(17.39)	2(8.70)	1(4.35)	0(0)	4(17.39)	1(4.35)	1(4.35)	0(0)
联合组	5(21.74)	2(8.70)	1(4.35)	0(0)	5(21.74)	2(8.70)	0(0)	0(0)	1(4.35)	1(4.35)	0(0)	0(0)	3(13.04)	1(4.35)	1(4.35)	0(0)	3(13.04)	1(4.35)	0(0)	0(0)
χ^2 值		0.093				0.099				0.224				0.451				0.511		
P 值		0.760				0.753				0.636				0.502				0.475		

表5 两组患者血清肿瘤标志物水平比较($\bar{X} \pm s$, n=23)

Tab. 5 Comparison of serum tumor markers levels between the two groups($\bar{X} \pm s$, n=23)

组别	CEA($\mu\text{g/L}$)		CA199(U/mL)		CA724(U/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	12.38 $\pm$ 3.22	8.29 $\pm$ 1.95*	58.39 $\pm$ 5.84	31.02 $\pm$ 3.10*	9.51 $\pm$ 2.04	6.31 $\pm$ 1.41*
联合组	12.41 $\pm$ 3.24	6.03 $\pm$ 1.63*	58.51 $\pm$ 5.85	21.83 $\pm$ 2.18*	9.53 $\pm$ 2.05	4.71 $\pm$ 1.02*
t 值	0.032	4.265	0.070	11.630	0.033	4.409
P 值	0.975	0.000	0.945	0.000	0.974	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$.

3 讨论

DWI 能通过肿瘤细胞内水分子运动与正常细胞运动的差异性准确诊断恶性肿瘤,使结肠癌患者术后复发诊断率增加^[8]。临床对术后结直肠癌复发患者采用化疗、靶向药物治疗,其中 FOLFOX4 方案为常用化疗方案,但效果不佳^[9]。

西妥昔单抗是一种靶向分子药物,作用靶点为结直肠癌细胞中过度表达的 EGFR,通过抑制酪氨酸激酶(TK)活性,阻断细胞内信号传导途径,抑制癌细胞增殖,诱导癌细胞凋亡,减少血管内皮生长因子产生,抑制新生血管生成,提高结直肠癌术后复发患者的临床疗效,提高生存质量^[10]。本研究结果显示,联合组患者的 ORR 显著高于对照组,表明西妥昔单抗联合 FOLFOX4 方案治疗结直肠癌术后复发疗效更佳。治疗后,联合组患者的 12 个月生存率和无进展生存期均显著高于对照组,表明西妥昔单抗可延长生存周期。

另外,结直肠癌发生过程中,机体分泌多种血清肿瘤标志物,使血液中血清肿瘤标志物水平显著提高^[11]。其中,CEA,CA199,CA724 水平与结直肠癌患者的复发密切相关。由表 5 可知,联合组患者的 CEA, CA199, CA724 水平均显著低于对照组,表明西妥昔单抗结

合 FOLFOX4 方案能明显降低结直肠癌术后复发患者血清肿瘤标志物水平,提高疗效。两组患者不良反应发生率相当,表明西妥昔单抗安全性较好。

综上所述,西妥昔单抗联合 FOLFOX4 方案治疗结直肠癌术后复发疗效良好,可降低患者的血清肿瘤标志物水平,提高生存质量,且安全性较好。

参考文献

- [1] 杜家宜,孙国贵,曹艳兵,等. FOLFOX4 方案联合超细化综合干预对晚期结直肠癌患者疗效及生活质量的影响[J]. 中国药业,2018,27(8):74-77.
- [2] 杨 飘,宋 纯,杜 涛,等. 结肠癌根治术后患者胸腺肽静脉滴注辅助 FOLFOX4 方案化疗前后外周血单个核细胞中 Treg 比例表达观察[J]. 山东医药,2018,58(40):70-72.
- [3] 谢正勇,李泽航,程黎阳,等. 开腹术与腹腔镜治疗结直肠癌对其手术情况、术后恢复及复发转移的对比研究[J]. 现代消化及介入诊疗,2018,23(3):382-385.
- [4] 闫晓红,刘 尧,董龙科,等. 靶向分子药物联合 FOLFOX4 治疗转移性结直肠癌的疗效分析[J]. 广西医科大学学报,2018,35(1):91-93.
- [5] 吴军宜,陈桂生,韦 林. 西妥昔单抗或贝伐单抗联合 FOLFOX4 方案治疗野生型 KRAS 晚期结直肠癌的临床疗效[J]. 药物评价研究,2019,42(4):102-105.
- [6] 閻 谦,吴 骋,童林军,等. RECIST1.1、PERCIST1.0、WHO 及 EORTC 用于评价结直肠癌肝脏转移化疗后疗效的对比[J]. 中华核医学与分子影像杂志,2017,37(9):559-563.
- [7] 石力夫,雷 振. 不同疗效评价标准对结肠癌肝转移瘤疗效评价的一致性研究[J]. 解放军医学院学报,2014,35(1):25-27.
- [8] 张海莲,涂文彬,王润强. 磁共振成像在结直肠癌术后局部复发治疗方案中的临床价值[J]. 安徽医药,2019,23(5):961-964.
- [9] 陈爱霞,杜杏坤,吴春晓,等. 结直肠癌患者脾多肽联合 FOLFOX4 方案治疗效果观察[J]. 山东医药,2018,58(9):52-54.
- [10] 王 玲. 西妥昔单抗联合化疗治疗转移性结直肠癌的临床观察[J]. 实用癌症杂志,2018,33(1):93-95.
- [11] 张 月,韩振国. 循环肿瘤细胞和血清肿瘤标志物联合检测对结直肠癌术后复发或转移的预测价值[J]. 中国药物与临床,2019,19(3):390-391.

(收稿日期:2020-05-21;修回日期:2020-09-23)

本栏目由

重庆药友制药有限责任公司

协办