

## 转移性大肠癌化疗方案的选择

郭伟剑

复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[关键词] 转移性大肠癌; 化疗; 新药应用

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2013.07.015

中图分类号: R735.3 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2013)07-0555-04

近10年来, 转移性大肠癌的内科治疗效果取得了较大进步。尽管有效的化疗药物并不多, 但作为主要治疗手段已将转移性大肠癌患者的中位生存期延长, 分子靶向药物也是在应用化疗的基础上进一步延长生存期。目前治疗转移性大肠癌的国际标准化疗药物包括3种: 5-FU或口服药xeloda、奥沙利铂(oxaliplatin, L-OHP)、伊立替康(irinotecan, CPT-11)。此外, 雷替曲塞、替吉奥也在转移性肠癌的治疗中取得了一定疗效, 提供了新的选择。由于患者的病情不同, 如何选择与优化药物组合与治疗方案以提高疗效、减轻药物引起的不良反应是学者们应该思考的问题。现回顾相关的临床试验结果, 并依此对如何优化选择治疗药物与方案进行分析与探讨。

治疗方案的选择需根据不同的治疗目的、患者的身体状况等做出合理的选择。由于近年充分肯定了大肠癌肝转移切除的疗效(切除可获得40%以上的5年生存率, 如此效果可认定为“根治性切除”), 从而使转移性大肠癌的治疗目的除过去的延长生存、提高生活质量以外, 增加了“治愈性”这一更为积极的目标。对于可切除的肝转移应积极切除或辅以围手术期的化疗, 对于潜在可切除病灶则应先采用内科治疗, 使病灶缩小以争取获得根治性切除的机会。

### 1 化疗药物与方案的选择

5-FU或其衍生物为治疗肠癌的最有效及最常用的药物, 也是联合方案的基础药物。由于5-FU的半衰期短, 且属于细胞周期特异性药, 故疗效与药物的持续作用时间有关, 采用持续静脉滴注(civ)的方法可提高疗效, 另静脉滴注时采用生化调节剂亚叶酸钙(CF, LV)可增敏, 最常用的为每2周重复的LV/5-FU(de Gramont)方案。5-FU的前体药物xeloda与CF/5-FU的疗效相近, 但口服更为方便。

研究发现, 对于转移性肠癌的姑息治疗, 充分应用过5-FU、L-OHP、CPT-11共3种化疗药物的患者方可获得最长的生存期<sup>[1]</sup>。然而, 3种药物在时间与空间上如何选择、搭配与合理安排: 单药序贯, 还是两药或三药联合。

### 1.1 两药联合、序贯

目前, 两药联合为最常用的方案: CF/5-FU(civ)与L-OHP联合组成的FOLFOX方案, 或与CPT-11联合组成的FOLFIRI方案。其中FOLFOX方案中的CF/5-FU可采用xeloda代替即为XELOX(xeloda+L-OHP)方案, 其疗效与FOLFOX相近; 而xeloda与CPT-11的联合方案XELIRI则由于疗效不如FOLFIRI, 且药物毒性大而一般不采用。

V308试验<sup>[2]</sup>比较了一线FOLFOX序贯二线FOLFIRI与一线FOLFIRI序贯二线FOLFOX的疗效, 结果两组均取得了较好的疗效, 一线治疗缓解率(remission rate, RR, 54% vs 56%)、中位总生存期(median overall survival, mOS, 20.6 vs 21.5个月)差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 而二线的RR(4% vs 15%)与二线的中位无进展生存期(median progression free survival, mPFS, 2.5 vs 4.2个月)则以后者为高。从二线治疗的RR与PFS考虑, 以先用FOLFIRI再序贯FOLFOX为佳; 而从OS考虑, 孰先孰后对疗效无明显影响, 均可采用。V308试验结果提示两药联合、序贯可取得较好效果, 从而奠定了这一模式作为标准治疗的地位。

不过, 这样的序贯治疗中有一个问题需要考虑: 一线FOLFOX或FOLFIRI失败以后是否有必要在二线中继续使用已在一线中失败、抗药的5-FU? 有研究显示, 二线中FOLFOX还是优于L-OHP单药<sup>[3]</sup>, 这可能因5-FU与L-OHP有协同作用。因此, 尽管5-FU在一线中已用过, 还是有必要在二线中与L-OHP联合。但二线中FOLFIRI在V308试验中的疗效并不优于CPT-11单药在EPIC研究<sup>[4]</sup>中的疗效(RR: 4.0% vs 4.2%; mPFS: 2.5 vs 4.0个月); 另外在包含多组的FOCUS III期对照研究中, 一线5-FU失败后二线FOLFIRI组与CPT-11单药组的疗效相似。因而, 一线FOLFIRI失败后二线宜采用FOLFOX, 而一线FOLFOX失败后二线采用FOLFIRI并不一定优于CPT-11单药, 尤其对于身体情况欠佳者更宜采用CPT-11单药。

除了含5-FU类的方案, 还有L-OHP与CPT-11两药联合的IROX方案。一线治疗中IROX方案疗效不如含5-FU类的联合方案而不被推荐, 但NCCN指南推荐其可以应用于

一线采用5-FU类单药治疗失败后的二线治疗。

化疗持续应用所带来的不良反应也不容忽视。OPTIMOX1/OPTIMOX2研究则提示在应用FOLFOX方案3个月后可采用CF/5-FU单药维持,至肿瘤进展后再用FOLFOX,疗效不受影响而不良反应明显减轻。这种“打打停停”、单药维持的方式也可推之于应用XELOX方案或FOLFIRI方案者,在联合化疗3~4个月,肿瘤获得控制以后可采用单药维持;维持药物CF/5-FU也可以由xeloda代替,更为方便。

### 1.2 单药序贯还是两药联合

CARIO研究<sup>[5]</sup>采用随机分组,一组给予单药序贯:一线xeloda,二线CPT-11,三线L-OHP+xeloda;另一组给予两药联合、序贯:一线XELIRI(xeloda+CPT-11),二线XELOX(xeloda+L-OHP)。结果一线化疗的RR两药联合组明显高于单药组(41% vs 20%),一线线的PFS也以两药联合组为长,但两组OS差异无统计学意义,不良反应以单药组为轻。其他还有FOCUS、FFCD等研究取得了类似的结果。这就提示两种方法的总体疗效相近,均可采用,但又各有所长,单药组不良反应轻,而两药组肿瘤缓解率高。因而对于高龄、体弱、一般情况欠佳、肿瘤负荷小、发展缓慢、非重要脏器转移、无症状时宜采用单药序贯,以减少药物不良反应、保证生活质量;相反,对于年轻、身体情况好、肿瘤负荷大、发展迅速、重要脏器转移、或存在肿瘤引起的症状时则宜采用两药联合,以尽快控制肿瘤、缓解症状并提高生活质量、延长生存期。但需要注意的是,CARIO研究中的两药联合组一线所采用的XELIRI方案并非标准方案,疗效不如FOLFIRI方案;此外,数项单药序贯治疗研究的mOS均不如V308研究中所采用的FOLFOX、FOLFIRI两药联合、互为一、二线序贯的结果。因而,两药联合、序贯仍被认为标准方案,适用于身体状况良好的多数患者;对于年老体弱、或肿瘤负荷小且发展慢的患者可采用单药序贯的方式。

### 1.3 两药联合还是三药联合

有两项研究采用三药联合方案FOLFOXIRI(CF/5-FU+L-OHP+CPT-11),并与两药联合的FOLFIRI对比。一项研究采用CPT-11(150 mg/m<sup>2</sup>)第1天,L-OHP(65 mg/m<sup>2</sup>)第2天,LV(200 mg/m<sup>2</sup>)第2~3天,5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注后600 mg/m<sup>2</sup>持续静脉滴注22 h,第2、3天,相比在RR、PFS、OS方面差异均无统计学意义<sup>[6]</sup>。另一项研究采用CPT-11(165 mg/m<sup>2</sup>)第1天,L-OHP(85 mg/m<sup>2</sup>)第1天,LV(200 mg/m<sup>2</sup>)第1天,5-FU(3 200 mg/m<sup>2</sup>) 48 h civ,结果在RR、PFS、OS方面均明显优于FOLFIRI方案,尤其RR高达66%,明显高于FOLFIRI的41%,但同时不良反应明显增加<sup>[7]</sup>。比较上述的两项研究可以发现:前一项研究药物剂量相对低,

且CPT-11第1天用,另两药第2天开始用;后一项研究药物剂量相对高且3药同时开始应用,这可能是两项研究取得不同结果的原因。提示采用剂量较高的方案可能取得更高的RR,但明显增加的不良反应也不容忽视。因而,3药联合仅适合于年轻体壮、急需控制肿瘤、有可能争取Ⅱ期切除机会的患者。

综上所述,化疗方案需根据治疗目的及患者身体状况、肿瘤负荷等不同情况进行选择,对于潜在可切除的肝转移患者,治疗目的在于缩小肿瘤、争取切除的机会,也就是争取“治愈”或“长期生存”的机会,此时应采取RR高的方案,不惜药物引起的不良反应与经济的代价,因暂时的不良反应可能换来长期生存的结果,可采用两药联合的方案或同时结合靶向治疗药物,年轻体壮的可采用3药联合化疗;对于没有切除可能的转移性肠癌,治疗目的是姑息性的,在延长生存期的同时尽可能减少药物不良反应、保证生活质量;对于高龄体弱、一般情况欠佳、肿瘤负荷小且发展缓慢、非重要脏器转移、无症状者可采用单药序贯;对于一般情况良好、肿瘤负荷大、发展迅速、重要脏器转移、存在肿瘤引起的症状时宜采用两药联合、序贯;对于年轻体壮、急需控制肿瘤时也可以考虑采用3药联合,但要注意不良反应。此外,还需在治疗过程中根据肿瘤的变化、患者身体状况的改变及对治疗不良反应的耐受性等及时、动态改变治疗策略与方案,如对不能耐受联合化疗的患者可先采用单药化疗或结合靶向药物,某些患者可因肿瘤得到一定控制而身体状况得到改善,此时如肿瘤负荷仍较大可改为两药联合方案,“乘胜追击”以获得更好的肿瘤控制效果;对于联合化疗控制肿瘤以后如变为可切除或局限,则及时采用手术切除或射频治疗等以清除残留灶并争取长期生存的机会,如仍无切除机会则可改为单药维持,所谓“穷寇莫追”,因化疗不可能治愈疾病,持续的联合化疗只会带来更多的不良反应,而需要保存实力、在维持治疗失败肿瘤再次进展时再给予联合化疗;对于身体状况良好、而肿瘤负荷小且发展缓慢、无切除可能的患者可给予一线5-FU类单药化疗,在肿瘤进展时如肿瘤负荷仍小可继续单药序贯方式,二线采用CPT-11单药,如肿瘤负荷变大且发展变快时二线可改用两药联合方案IROX,或结合分子靶向药物。

## 2 新药的应用

实际上,雷替曲塞、S-1并非真正意义上的新药,只是因其在结肠癌中的研究还不多,应用尚不广泛,还未成为国际标准,此处且称之为“新药”。

### 2.1 雷替曲塞

雷替曲塞的作用机制与5-FU有类似之处,均作用于TS酶,但其通过叶酸结合位点与TS酶结合。雷替曲

塞的半衰期较长, 只需3周用药1次(静脉滴注15 min)即可, 较为方便, 一般没有5-FU类的心脏毒性与口腔黏膜溃疡等不良反应, 但可导致部分患者的肝功能损伤。早年的研究发现, 雷替曲塞治疗晚期肠癌的疗效近于传统用法的CF/5-FU<sup>[8]</sup>; 国产雷替曲塞的Ⅲ期临床试验由李进教授牵头开展<sup>[9]</sup>, 对照组采用传统用法(bolus)的CF/5-FU联合L-OHP每3周方案(FLO方案)治疗转移性肠癌; 研究组采用雷替曲塞(3 mg/m<sup>2</sup>)联合L-OHP(130 mg/m<sup>2</sup>)每3周方案, 结果雷替曲塞组的RR达29.1%, 高于对照组的17.0%( $P=0.043$ ), 雷替曲塞组的中位疾病进展时间(median time to progression, mTTP)也长于对照组(8.7 vs 7.2个月,  $P=0.043$ ); 亚组分析则显示, 对于一线治疗患者, 两组的RR差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 而对于二线治疗患者, 雷替曲塞组的RR明显高于对照组(29.4% vs 12.8%,  $P=0.045$ )。该项研究证实了雷替曲塞的治疗价值, 雷替曲塞联合奥沙利铂组的总体疗效优于5-FU联合奥沙利铂组的原因可能有两方面: 5-FU没有采用civ的方法影响其疗效; 研究包含一线、二线治疗患者, 二线治疗的患者已在一线时应用过5-FU且失败, 二线再应用5-FU的疗效相对有限。值得注意的是, 尽管对照组5-FU未采取civ方法, 但对于二线治疗患者, 对照组FLO的RR(12.8%)与V308试验的二线FOLFOX(15%)相近, 而雷替曲塞联合奥沙利铂组的RR明显提高(29.4%), 提示二线治疗中雷替曲塞优于5-FU, 对于一线5-FU失败的患者改用雷替曲塞可能有助于提高疗效。

5-FU类药物仍是晚期肠癌一线治疗的标准药物, 但对于不适合5-FU的患者包括不能耐受5-FU的毒性、或不能静脉PICC置管以行5-FU civ者、已对5-FU耐药者可考虑采用雷替曲塞替代。

## 2.2 S-1

S-1为口服复方制剂, 由于含有DPD酶抑制剂而有助于抑制5-FU有效成分的降解, 从而起到模拟5-FU civ的效果。S-1最早被用于胃癌的治疗, 疗效不差于或优于5-FU civ的效果。有一项Ⅲ期临床试验比较了S-1联合L-OHP的SOX方案与标准方案XELOX(xeloda+L-OHP)一线治疗转移性肠癌的疗效<sup>[10]</sup>, SOX方案组的mPFS非劣于XELOX组[8.5 vs 6.7个月,  $P$ (非劣效性检验) $<0.0001$ ,  $P$ (Log-Rank检验)=0.09], SOX组RR高于XELOX组(47.3% vs 33.5%,  $P=0.012$ )。该项研究结果提示, SOX方案可成为晚期肠癌一线治疗的新选择。在二线治疗中, 也有随机对照研究发现S-1联合CPT-11的疗效与标准方案FOLFIRI相近[mPFS 5.8 vs 5.1个月,  $P$ (非劣效性检验)=0.039]<sup>[11]</sup>。此外, 在S-1治疗晚期胃癌的国内上市临床试验中曾发现, 对照组5-FU civ治疗进展后部分患者交叉到S-1的

口服治疗, 仍取得了14%的RR, 提示其确实可部分克服5-FU的抗药性, 可用于已对5-FU抗药肿瘤的治疗。对于晚期肠癌, 也有小样本临床研究发现单药S-1用于5-FU失败的二线治疗取得了7%的RR, 也提示其可能部分克服5-FU抗药性<sup>[12]</sup>。

综上所述, S-1可作为晚期肠癌治疗的新选择, 尤其对于不能耐受xeloda的手足综合征、不适合静脉PICC置管行5-FU civ的患者, S-1的骨髓抑制毒性略重于xeloda, 而手足综合征的发生率则明显低于xeloda。

## 3 可切除肝转移的围手术期治疗

大肠癌肝转移的切除可获得40%以上的5年生存率, 疗效已接近于Ⅲ期肠癌, 如此效果可认定为“根治性”, 围手术期的化疗称之为“辅助治疗”可能更为合适。EPOC研究发现, 可切除的大肠癌肝转移围手术期采用FOLFOX(术前、后各行FOLFOX化疗6次)3年无复发生存率可提高9.2%, 尽管最终的总生存差异无统计学意义, 还是显示FOLFOX的围手术期化疗有一定价值, 因总生存受到复发后的治疗及非肿瘤原因所致死亡的影响<sup>[13]</sup>。最近, ASCO公布了新EPOC研究: 采用FOLFOX联合靶向药物西妥昔单抗(EGFR抗体)围手术期治疗可切除及边界可切除肝转移的治疗, 结果发现与单用FOLFOX化疗相比, 疗效不仅没有提高反而降低<sup>[14]</sup>。这一结果也与Ⅲ期肠癌的辅助治疗中增加靶向药物并不能提高FOLFOX化疗效果的结果相吻合。因而, 对于可切除肝转移患者, 宜采用FOLFOX方案围手术期辅助化疗, 不应采用靶向药物。

## [参 考 文 献]

- [1] GROTHEY A, SARGENT D. Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line [J]. J Clin Oncol, 2005, 23: 9441-9442.
- [2] TOURNIGAND C, ANDRÉ T, ACHILLE E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study [J]. J Clin Oncol, 2004, 22: 229-237.
- [3] ROTHENBERG M L, OZA A M, BIGELOW R H, et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial [J]. J Clin Oncol, 2003, 21: 2059-2069.
- [4] SOBRERO A F, MAUREL J, FEHRENBACHER L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(14):

- 2311-2319.
- [ 5 ] KOOPMAN M, ANTONINI N F, DOUMA J, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial [ J ] . Lancet, 2007, 370: 134-142.
- [ 6 ] SOUGLAKOS J, ANDROULAKIS N, SYRIGOS K, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG) [ J ] . Br J Cancer, 2006, 94(6): 798-805.
- [ 7 ] FALCONE A, RICCI S, BRUNETTI I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest [ J ] . J Clin Oncol, 2007, 25(13): 1670-1675.
- [ 8 ] COCCONI G, CUNNINGHAM D, VAN CUTSEM E, et al. Open, randomized, multicenter trial of raltitrexed versus fluorouracil plus high-dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. Tomudex Colorectal Cancer Study Group [ J ] . J Clin Oncol, 1998, 16: 2943-2952.
- [ 9 ] 王佳蕾, 李进, 秦叔逵, 等. 雷替曲塞或氟尿嘧啶亚叶酸钙联合奥沙利铂治疗局部晚期或复发转移性结直肠癌的随机对照多中心 III 期临床试验 [ J ] . 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(1): 6-11.
- [ 10 ] HONG Y S, PARK Y S, LIM H Y, et al. S-1 plus oxaliplatin versus capecitabine plus oxaliplatin for first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: a randomised, non-inferiority phase 3 trial [ J ] . Lancet Oncol, 2012, 13(11): 1125-1132.
- [ 11 ] MURO K, BOKU N, SHIMADA Y, et al. Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus fluorouracil and folinic acid plus irinotecan (FOLFIRI) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomised phase 2/3 non-inferiority study (FIRIS study) [ J ] . Lancet Oncol, 2010, 11(9): 853-860.
- [ 12 ] YASUI H, YOSHINO T, BOKU N, et al. Retrospective analysis of S-1 monotherapy in patients with metastatic colorectal cancer after failure to fluoropyrimidine and irinotecan or to fluoropyrimidine, irinotecan and oxaliplatin [ J ] . Jpn J Clin Oncol, 2009, 39(5): 315-320.
- [ 13 ] NORDLINGER B, SORBYE H, GLIMELIUS B, et al. EORTC liver metastases intergroup randomized phase III study 40983: Long-term survival results [ J ] . J Clin Oncol, 2012(suppl): abstr 3508.
- [ 14 ] JOHN N P, STEPHEN F, MEG F, et al. A randomized clinical trial of chemotherapy compared to chemotherapy in combination with cetuximab in k-RAS wild-type patients with operable metastases from colorectal cancer: The new EPOC study [ J ] . J Clin Oncol, 2013 (suppl): abstr 3504.

(收稿日期: 2013-05-10)