

西妥昔单抗治疗不同性别大肠癌患者的疗效观察

赵恒飞*, 段秀梅#, 陈晓莉, 滕永亮(吉林大学第一医院病理科, 长春 130000)

中图分类号 R735.3⁺4;R969.4;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2014)22-2061-03
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2014.22.17

摘要 目的:观察西妥昔单抗治疗不同性别大肠癌患者的疗效。方法:回顾性分析我院2013年1月—2014年3月住院手术治疗的表皮生长因子受体(EGFR)阳性的KRAS野生型的大肠癌患者92例,以性别分成男、女两组,均采用FOLFIRI+西妥昔单抗方案治疗,临床病理学特征、治疗效果及不良反应与性别之间的关系。结果:大肠癌患者中男女比例1.42:1;高分化腺癌男组33例(61.11%)、女组9例(23.68%),中分化腺癌男组9例(16.67%)、女组19例(50.00%),两组间差异均有统计学意义($P<0.05$);女组客观有效率(ORR)为34.21%,较男组(14.81%)高($P=0.029$),女组疾病控制率(DCR)为73.68%,较男组(50.00%)高($P=0.023$),两组间差异均有统计学意义($P<0.05$);女组患者治疗后皮疹发生率(57.89%)明显高于男组(33.33%),差异有统计学意义($P=0.019$),而其他不良反应在患者性别间的差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:大肠癌以男性多见,男组病理学分型高分化腺癌明显高于女组;女性患者在接受FOLFIRI标准化疗+西妥昔单抗治疗后获益更明显;女性大肠癌患者使用西妥昔单抗后更易发生皮疹。

关键词 大肠癌;性别;临床病理;西妥昔单抗

Efficacy Observation of Cetuximab in the Treatment of Colorectal Cancer Patients with Different Gender

ZHAO Heng-fei, DUAN Xiu-mei, CHEN Xiao-li, TENG Yong-liang (Dept. of Pathology, Jilin University First Hospital, Changchun 130000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To observe therapeutic efficacy of cetuximab in the treatment of colorectal cancer patients with different gender. METHODS: 92 colorectal cancer patients with positive EGFR and wide-type KRAS gene underwent surgery in our hospital during Jan. 2013—Mar. 2014, were divided into 2 groups by gender. Both groups were given FOLFIRI and cetuximab. The relationship of clinical pathological features, treatment effect and ADR with gender was analyzed comparatively. RESULTS: The proportion of patients with colorectal cancer was 1.42:1 in men and women; there were 33 cases of well differentiated adenocarcinoma in male group (61.11%), 9 cases in female group (23.68%); 9 cases of moderate differentiated adenocarcinoma in male group (16.67%), 19 cases in female group (50.00%); the difference was statistically significance. ORR (34.21%) of female group was higher than that (14.81%) of male group ($P=0.029$); DCR (73.68%) of female group was higher than that (50.00%) of male group ($P=0.023$); there was statistical significance ($P<0.05$); the incidence of rash (57.89%) in female group was significantly higher than in male group (33.33%); there was statistical significance ($P=0.019$); whereas, the difference of other ADR between male and female had no statistical significance ($P>0.05$). CONCLUSIONS: Colorectal cancer is more common in male, and the incidence of well differentiated adenocarcinoma of male group is significantly higher than in female group; therapeutic efficacy of female patients is more obvious after receiving FOLFIRI standard chemotherapy+cetuximab treatment; colorectal cancer female patients are more likely to have rash after receiving cetuximab.

KEYWORDS Colorectal cancer; Gender; Clinical pathology; Cetuximab

大肠癌在人类恶性肿瘤疾病中发病率较高,其排位仅次于肺癌、胃癌、食管癌^[1]。近年来,大肠癌罹患者人数逐年攀升,而且临床误诊率相对较高,已成为严重影响人民健康的重要疾病。对于医务工作者来说,当务之急是如何针对大肠癌进行早期诊断及早期治疗^[2]。已有大量试验证实表皮生长因子受体(EGFR)是抗肿瘤靶向治疗的关键靶点之一,大肠癌患者中表皮生长因子受体大部分均呈现高表达状态;表皮生长因

子受体抑制剂中代表性药物为西妥昔单抗,可以竞争性结合表皮生长因子受体,抑制肿瘤细胞生长与分化,其联合化疗药物治疗时能够提升化疗药物的治疗效果。现回顾性分析我院2013年1月—2014年3月住院手术治疗的大肠癌的患者92例,探讨大肠癌早期治疗的方法。

1 资料与方法

1.1 资料来源

[16] 崔永忠. 静脉注射不同剂量丙种球蛋白治疗重症手足口

* 主治医师。研究方向:病理与病理生理学。电话:0431-81875916。E-mail:piao_100000@163.com

#通信作者:主任医师,博士。研究方向:病理学。电话:0431-81875916。E-mail:xmduan@jlu.edu.cn

病的疗效观察[J].中国实用医药,2011,6(25):152.

[17] 曹跃增,冉鹏飞,高飞.大剂量静脉注射人血丙种球蛋白治疗手足口病重症并脑炎的疗效[J].中国实用神经病学杂志,2011,14(5):79.

(收稿日期:2014-02-11 修回日期:2014-03-18)

选取我院2013年1月—2014年3月住院手术治疗的大肠癌患者92例。所有患者均为临床确诊,经免疫组织化学染色法检验EGFR均为阳性,基因检测均为KRAS野生型,以性别分成男、女两组,其中男性54例,女性38例,男女比例1.42:1;年龄24~82岁,平均年龄(40.6±14.5)岁;患者病程1~38月,平均病程为(11.6±7.1)月。

1.2 研究方法

对男、女两组EGFR阳性KRAS野生型的大肠癌患者,比较临床病理学特征、FOLFIRI标准化疗+西妥昔单抗治疗疗效、产生不良反应与性别之间的关系。

1.3 治疗方法

两组患者均给予FOLFIRI标准化疗+西妥昔单抗治疗方案,即化疗前使用西妥昔单抗(400 mg/m²,首次使用),维持量每周250 mg/m²+伊立替康(180 mg/m²,第1天用药)+亚叶酸钙(400 mg/m²,第1天用药)+5-氟尿嘧啶(第1天400 mg/m²,静脉推注,然后2 400 mg/m²,持续静脉滴注48 h)。采用2周给药方案,每4周为1个周期进行综合评估。

患者在治疗前预先静脉注射托烷司琼5 mg+肌肉注射阿托品0.25 mg预防性止吐。

1.4 观察指标

治疗4个周期后复查腹部CT,参照实体肿瘤疗效评价标准(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)对治疗效果结果进行评价:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。客观有效率(ORR)=(CR+PR)/总人数×100%;疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/总人数×100%。

用药后产生的不良反应使用美国国家癌症研究所(National Cancer Institute, NCI)抗肿瘤药物急性和亚急性毒性表现和分级标准(Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0, CTCAE 3.0)进行分级评价。

1.5 统计学处理

采用SPSS 10.0统计学处理软件,汇总收集的资料进行统计学分析处理。组间计数资料的比较应用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床病理学特征比较

92例EGFR阳性KRAS野生型的大肠癌患者中,男性患者54例(58.70%),女性患者38例(41.30%),男性所占发病率较高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。男组以溃疡型为主(男性37例,女性10例, $P<0.05$,差异有统计学意义),女组以浸润型为主(男性9例,女性22例, $P<0.01$,差异有统计学意义);高分化腺癌(男性33例,女性9例, $P<0.05$,差异有统计学意义)及中分化腺癌(男性9例,女性19例, $P<0.05$,差异有统计学意义)占主要比例。两组中女性患者合并远处转移[男性9例(16.67%),女性18例(47.37%), $P<0.05$,差异有统计学意义]较多。两组中男性患者合并大肠息肉[男性15例(27.78%),女性6例(15.79%), $P>0.05$,差异无统计学意义]较多。两组中女性患者合并淋巴转移[男性30例(55.56%),女性11例(28.95%), $P>0.05$,差异无统计学意义]较多,见表1。

2.2 两组患者疗效比较

表1 各性别组临床病理学特征比较[例(率, %)]

Tab 1 Comparison of clinical pathological features between 2 groups[case (rate, %)]

项目	类型	组别		χ^2	P
		男组(n=54)	女组(n=38)		
肿瘤的大体形态	溃疡型	37(68.52)	10(26.32)	5.519	<0.05
	浸润型	9(16.67)	22(57.89)	8.166	<0.01
	隆起型	8(14.81)	6(15.79)	0.012	>0.05
肿瘤的组织病理学分型	高分化腺癌	33(61.11)	9(23.68)	5.002	<0.05
	高中分化腺癌	2(3.70)	1(2.63)	0.076	>0.05
	中分化腺癌	9(16.67)	19(50.00)	6.069	<0.05
	低分化腺癌	4(7.41)	8(21.05)	2.768	>0.05
	低分化腺癌	2(3.70)	1(2.63)	0.076	>0.05
	黏液腺癌或者部分	2(3.70)	0(0)	1.387	>0.05
	印戒细胞癌或者部分	1(1.85)	0(0)	0.698	>0.05
类癌及其他	1(1.85)	0(0)	0.698	>0.05	
大肠息肉	合并	15(27.78)	6(15.79)	1.166	>0.05
	未合并	39(72.22)	32(84.21)	0.232	>0.05
远处转移	合并	9(16.67)	18(47.37)	5.389	<0.01
	未合并	45(83.33)	20(52.63)	1.815	>0.05
淋巴转移	合并	30(55.56)	11(28.95)	2.554	>0.05
	未合并	24(44.44)	27(71.05)	1.792	>0.05

两组间的ORR($P=0.029$)和DCR($P=0.023$)差异有统计学意义,见表2。

表2 两组患者疗效比较(例)

Tab 2 Comparison of curative effect between 2 groups (cases)

组别	n	CR	PR	SD	PD	ORR, %	P	DCR, %	P
男组	54	0	8	19	27	14.81	0.029	50.00	0.023
女组	38	1	12	15	10	34.21		73.68	

2.3 两组患者不良反应比较

两组患者治疗后产生的不良反应主要是I~II级,少数为III~IV级。两组患者产生不良反应后给予对症治疗后症状均有所缓解。女组患者治疗后皮疹发生率(57.89%)明显高于男组(33.33%),差异有统计学意义($P=0.019$),而其他不良反应与患者性别间差异均无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表3 两组患者不良反应比较[例(率, %)]

Tab 3 Comparison of ADR between 2 groups[case (rate, %)]

不良反应	男组(n=54)			女组(n=38)			P
	I~II级	III~IV级	合计	I~II级	III~IV级	合计	
皮疹	15(27.78)	3(5.56)	18(33.33)	20(52.63)	2(5.26)	22(57.89)	0.019
贫血	18(33.33)	8(14.81)	26(48.15)	15(39.47)	7(18.42)	22(57.89)	0.357
中性粒细胞减少	14(25.93)	7(12.96)	21(38.89)	13(34.21)	6(15.79)	19(50.00)	0.289
恶心、呕吐	12(22.22)	4(7.41)	16(29.63)	8(21.05)	3(7.89)	11(28.95)	0.944
腹泻	7(12.96)	3(5.56)	10(18.52)	5(13.16)	2(5.26)	7(18.42)	0.991
肝功能受损	6(11.11)	5(9.26)	11(20.37)	6(15.79)	3(7.89)	9(23.68)	0.704
高血压	6(11.11)	0(0)	6(11.11)	2(5.26)	0(0)	2(5.26)	0.327

3 讨论

据文献报道,在欧美等发达国家大肠癌患病率较高,我国大肠癌的患病率也呈现逐年攀升趋势^[3]。性别差异不是大肠癌患病的高危因素^[4]。两组资料大肠癌患者的性别比例未见明显异常,但可以看出大肠癌在性别分布以男性较多,这可能与男性生活、饮食习惯等因素有关,如喜好高脂肪、少食膳食纤维的食物,且常有饮酒、吸烟等不良嗜好^[5]。本研究显示:大肠癌肿瘤的大体形态男组主要为溃疡型,女组主要为浸润型;

肿瘤的组织病理学分型男组主要为高分化腺癌,女组主要为中分化腺癌。

近年来,恶性肿瘤的靶向治疗已成为医学界研究的热点,靶向治疗可以特异性地干预肿瘤细胞生长分化过程中的靶点,延缓甚至停止肿瘤组织扩增,从而发挥治疗肿瘤的作用^[9]。有研究报道^[7]指出,入组EGFR阳性KRAS野生型的大肠癌患者随机分为西妥昔单抗+化疗组及单纯化疗组,结果提示西妥昔单抗+化疗组患者的ORR及DCR明显高于单纯化疗组,患者可以从西妥昔单抗治疗中获益。OPUS研究^[8]提示,入组EGFR阳性KRAS野生型的大肠癌患者分为两组,均给予西妥昔单抗+FOLFIRI标准化疗方案治疗,结果发现女性患者所占比例较大的一组患者ORR及DCR明显高于另一组。本研究中,入组EGFR阳性KRAS野生型的大肠癌患者给予FOLFIRI标准化疗+西妥昔单抗治疗,女组ORR(34.21%)较男组(14.81%)高($P=0.029$),女组DCR(73.68%)较男组(50.00%)高($P=0.023$),说明女性患者在接受FOLFIRI标准化疗+西妥昔单抗治疗后获益更明显。

有II期试验^[9]显示,西妥昔单抗的不良反应主要是贫血、皮疹、中性粒细胞减少、恶心、呕吐、肝功能受损、腹泻、高血压等。本研究的不良反应主要是I~II级,少部分为III~IV级,其中不良反应比例最高的是贫血,发生率为52.17%,与文献报道基本一致。本研究中女组患者治疗后皮疹发生率57.89%明显高于男组33.33%,差异有统计学意义($P=0.019$),提示女性大肠癌患者用药后更容易产生皮疹。而其他不良反应在患者性别间的差异均无统计学意义($P>0.05$)。

综上,我院通过回顾性分析2013年1月—2014年3月92例住院手术治疗的EGFR阳性KRAS野生型的大肠癌患者的病案资料,发现无明显的代表性临床病理特征。因此人们对大肠癌的理解及重视程度相对较低^[10]。研究结果提示女性EGFR阳性KRAS野生型的大肠癌患者在接受西妥昔单抗治疗后可以获得更好的治疗效果,同时女性EGFR阳性KRAS野生型的大肠癌患者产生皮疹可以作为西妥昔单抗后显效的标志。由此可见,西妥昔单抗可以优先适用于女性EGFR阳性

KRAS野生型的大肠癌患者,并且应用后女性EGFR阳性KRAS野生型的患者更易于产生皮疹,为临床使用及观测西妥昔单抗治疗情况提供了新的参考依据。

参考文献

- [1] 李文煜. 大肠癌诊治进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2003, 9(4): 334.
- [2] 陈赞宇. 大肠癌临床病理分析[J]. 中国医药指南, 2011, 9(32): 77.
- [3] 黄光采, 李致文, 覃军. 青年大肠癌临床分析[J]. 现代医药卫生, 2010, 26(7): 1 025.
- [4] Keswani SG, Boyle MJ, Maxwell JP 4th, et al. Colorectal cancer in patients younger than 40 years of age[J]. *Am Surg*, 2002, 68(10): 871.
- [5] Zhang YL, Zhang ZS, Wu BP, et al. Early diagnosis for colorectal cancer in China[J]. *World J Gastroenterol*, 2002, 8(11): 21.
- [6] de Gramont A, Chibaudel B, Bachet JB, et al. From chemotherapy to targeted therapy in adjuvant treatment for stage III colon cancer[J]. *Semin Oncol*, 2011, 38(4): 521.
- [7] Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(14): 1 408.
- [8] Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLF-OX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: The OPUS study [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(7): 1 535.
- [9] Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr, et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(7): 1 201.
- [10] 高星, 李海, 张鑫, 等. 134例大肠癌临床病理分析[J]. 宁夏医科大学学报, 2012, 35(5): 492.

(收稿日期:2014-03-12 修回日期:2014-04-30)

国家卫生和计划生育委员会副主任孙志刚赴港澳出席活动

本刊讯 2014年5月6—10日,国家卫生和计划生育委员会副主任孙志刚应邀出席2014年度香港医院管理局研讨大会并赴澳门交流社区卫生建设情况。

在香港医管局大会开幕式上,孙志刚向出席大会的各国代表介绍了内地医药卫生体制改革的进展。他表示,多年来,香港和内地联系日益加强、交流日益广泛。香港在医院管理、人才培养、学科建设、医疗监管等诸多方面形成了许多好的经验和做法,本次研讨会对于传播香港卫生工作经验,深化两地合作交流具有非常重要的意义。

在香港期间,孙志刚会见了香港食物及卫生局局长高永

文,并访问了医院管理局、香港中文大学威尔斯亲王医院及部分私立诊所,就今后加强两地交流交换了意见。

在澳门期间,孙志刚会见了澳门特区政府社会文化司司长张裕,听取了澳门卫生局关于澳门医疗卫生体制的介绍,并参观了澳门仁伯爵综合医院、镜湖医院以及黑沙环社区卫生服务中心,深入了解了澳门特区政府对于医疗卫生服务机构的举办、投入、管理机制和澳门社区卫生服务的管理模式。

国家卫生和计划生育委员会财务司、体改司、医政医管局、药政司、港澳台办等有关司局负责同志随同参加了上述活动。