

喹诺酮类药物作用机制是干扰细菌细胞的 DNA 复制,当细菌出现耐药时,往往出现耐药靶位点突变,常在细菌染色体编码的 DNA 回旋酶和拓扑异构酶Ⅳ的基因突变^[9]。不同的喹诺酮类药物其结构不同,结构靶点也各异。环丙沙星、左氧氟沙星主要与编码拓扑异构酶Ⅳ的 ParC 靶位结合,而第 4 代新氟喹诺酮类药物莫西沙星则由于其分子结构优化(其母环 8 位有甲氧基、7 位上为二氮杂环取代)可同时作用于编码拓扑异构酶Ⅱ和拓扑异构酶Ⅳ的 ParC 和 gyrA 靶位,所以细菌在其中一个靶位发生突变时其仍可保持一定活性^[9]。因此,Cheon JM^[1]把莫西沙星作为治疗 Hp 初始感染和治疗失败复治 Hp 感染的三联治疗用药。Bago P 等随机对照试验证实以莫西沙星为主药对 Hp 感染有极高的根除率^[10]。Kanelladopoulos K 等认为莫西沙星、环丙沙星与 β -内酰胺类药物联用对多重耐药的铜绿假单胞菌的分离菌株有协同作用^[3]。本实验则进一步得出喹诺酮类与 β -内酰胺(阿莫西林)联用对 Hp 体外抗菌活力和临床上对 Hp 的根除率的排位为莫西沙星 > 左氧氟沙星 > 环丙沙星。

参考文献

- 1 Cheon JM, Kin N, Lee DH, *et al.* Trial of moxifloxacin - containing triple therapy after initial and second - line treatment failures for helicobacter pylori infection[J]. Korean J Gastroenterol, 2005, 45:111 -

117

- 2 王改芹,谢佳平,金红. 66 例幽门螺杆菌感染者耐药性分析[J]. 临床内科杂志,2008, 25(11):747 - 749
- 3 Kanellakopoulou K, Sarafis P, Galani I, *et al.* In vitro synergism of beta - lactams with ciprofloxacin and moxifloxacin against genetically distinct multidrug - resistant isolates of pseudomonas aeruginosa[J]. Int J Antimicrob Agents, 2008, 32(1):33 - 39
- 4 Sahn DF, Washington JA. Antibacterial Susceptibility tests, dilution methods, Manual of clinical Microbiology [M] 6th ed, N W Washington US Society for Microbiology, 1995:11 - 17
- 5 National Committee for clinical Laboratory Standards. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing [S]. Approved Standard,2002:M100 - S12
- 6 姜晨,朱君荣,史益星. 帕珠沙星与头孢哌酮/舒巴坦联用对金葡萄菌多重耐药菌体外抗菌效果的研究[J]. 中国药房,2008,19(11):830 - 832
- 7 中华医学会消化病学分会. 对幽门螺杆菌若干问题的共识意见[J]. 中华医学杂志,2004,84(6):522 - 523
- 8 英恒敏,马筱玲,张义永. 喹诺酮类药物耐药机制及临床用药方案[J]. 中国感染与化疗杂志,2009,9(2):154 - 157
- 9 Bago, P, Vcev A, Tomic M, *et al.* High eradication rate of H. pylori with moxifloxacin - base treatment; a randomized controlled trial [J]. wien Klin wochenschr, 2007,119(11 - 12):372

(收稿:2009 - 12 - 10)

(修回:2009 - 12 - 30)

奥沙利铂 + 5 - 氟尿嘧啶/希罗达联合西妥昔单抗或单纯化疗一线用于进展期大肠癌的疗效与 KRAS 基因状态的关系

田 源 刘基巍 蔡 欣

摘 要 目的 比较奥沙利铂 + 5 - 氟尿嘧啶/希罗达联合西妥昔单抗或单独给予此化疗方案一线对于进展期大肠癌的疗效与 K - ras 基因状态的关系。**方法** A(A1、A2)、B 两组患者均接受 LOHP 130mg/m²,第 1 天静脉滴注 3h,CF 200mg/m²,第 1 天、第 2 天静脉滴注 2h,5 - FU400mg/m²,第 1 天、第 2 天静脉推注,5 - FU600mg/m²,第 1 天、第 2 天持续静脉滴注 22h;或者将 5 - FU 改换成希罗达 1800mg/m²,分两次口服,第 1 ~ 14 天,每 3 周重复 1 次;A 组患者化疗同时接受西妥昔单抗治疗,首次西妥昔单抗 400mg/m²,静脉滴注小于 2h,以后 250mg/m²,静脉滴注小于 1h,每周 1 次,入组患者至少连用 2 次,最长可持续使用至 PD 或者出现难以接受的毒性反应而停止。KRAS 基因状态通过病理切片进行检测。**结果** A1 组(KRAS 野生型)、B 组的有效率分别为 54.55%、21.74%,治疗相关不良反应除皮疹外无差别。**结论** 奥沙利铂 + 5 - 氟尿嘧啶/希罗达联合西妥昔单抗 KRAS 野生型患者优于单纯化疗,对于未接受治疗的患者,KRAS 基因状态可以作为是否使用西妥昔单抗的一个较好的决定因素。

关键词 大肠癌 化疗 西妥昔单抗 KRAS 基因状态

The Relationship Between KRAS Status and Response of Cetuximab in Combination with Oxaliplatin, Leucovorin and Fluorouracil/Xeloda in the First Line Treatment of Advanced Colorectal Cancer. Tian Yuan, Liu Jiwei, Cai Xin. The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Liaoning 116021, China

Abstract Objective This study assessed whether the best overall response rate (ORR) of cetuximab combined with oxaliplatin, leucovorin and fluorouracil/Xeloda was superior to that of this method alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. The influence of KRAS mutation status was investigated. **Methods** Patients received cetuximab ($400\text{mg}/\text{m}^2$ initial dose followed by $250\text{mg}/\text{m}^2$, wk thereafter) less than 2 times plus chemotherapy (oxaliplatin $130\text{mg}/\text{m}^2$ on day 1, plus leucovorin $200\text{mg}/\text{m}^2$ and fluorouracil as a $400\text{mg}/\text{m}^2$ bolus followed by a $600\text{mg}/\text{m}^2$ infusion during 22 hours on days 1 and 2) or chemotherapy alone. Treatment was continued until disease progression or unacceptable toxicity. KRAS mutation status was assessed in the subset of patients with assessable tumor samples. **Results** The confirmed ORR for cetuximab plus oxaliplatin, leucovorin and fluorouracil/Xeloda was higher than that with alone (42.86% vs 21.74%). A statistically significant increase in the odds for a response with the addition of cetuximab to oxaliplatin, leucovorin and fluorouracil/Xeloda could be established. In patients with KRAS wild-type tumors, the addition of cetuximab to oxaliplatin, leucovorin and fluorouracil/Xeloda was associated with a clinically significant increased chance of response (ORR 54.55% vs 21.74%) and a lower risk as compared with chemotherapy alone. Cetuximab plus oxaliplatin, leucovorin and fluorouracil/Xeloda was generally well tolerated. **Conclusion** The clinical efficacy of chemotherapy (oxaliplatin, leucovorin and fluorouracil/Xeloda) plus cetuximab is better than only chemotherapy. KRAS mutational status was shown to be a highly predictive selection criterion in the treatment decision regarding the addition of cetuximab to oxaliplatin, leucovorin and fluorouracil/Xeloda for previously untreated patients with metastatic colorectal cancer.

Key words Colorectal cancer; Chemotherapy; Cetuximab; KRAS status

大肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤,近年来化疗联合靶向治疗发展迅速,使患者的预后有了进一步的改善。表皮生长因子受体(EGFR)已被临床证实是一有效的抗癌分子靶点,且在大多数大肠癌患者中都有表达;西妥昔单抗是EGFR的阻断剂,为IgG1单克隆抗体,对表达EGFR的肿瘤细胞具有抑制作用,且可以单独表达一定细胞毒作用,和化疗联合使用可增加化疗疗效,并可逆转肿瘤细胞耐药;曾经一度认为仅可用于EGFR表达的患者^[1],但是后来发现有些未发现明确EGFR表达的患者仍然可以从治疗中获益^[2],从而使我们对于EGFR表达状态与西妥昔单抗联合化疗疗效的关系产生了怀疑;近来诸多临床试验显示大肠癌患者K-RAS基因的状态与西妥昔单抗的疗效关系密切^[3-5],K-RAS是编码鸟苷酸结合蛋白基因超家族中的一员,其他两位成员分别为H-RAS和N-RAS^[6];在KRAS野生型肿瘤中,其编码的RAS蛋白收到严格调控,仅在特定的刺激下(如EGFR信号)发生活化,因此,EGFR靶向药物西妥昔单抗能够有效阻断KRAS基因对下游信号的传导;在KRAS突变的患者肿瘤中,RAS蛋白持续活化,可以不依赖上游EGFR信号,从而对EGFR靶向药物西妥昔单抗不敏感,最终肿瘤获得持续性生长。大型Ⅲ期随机对照CRYSTAL研究最新结果显示,对于KRAS野生型转移性结直肠癌(mCRC)患者,西妥昔单抗联合FOLFIRI一线治疗总生存期达到25个月,是迄今在转移性结直肠癌大型随机对照研究中唯一使转移

性结直肠癌(mCRC)患者生存期超过2年的一线治疗方案,并且是第1个使转移性结直肠癌(mCRC)患者生存期超过2年的分子靶向治疗药物;另一项GELIMⅡ期随机对照研究中,无法手术切除的KRAS野生型结直肠癌肝转移患者,西妥昔单抗联合FOLFIRI或者FOLFOX方案治疗的有效率为79%,43%的患者接受了肝脏病灶手术切除,R0切除率34%,而此前不可手术切除的肝转移R0切除率均不超过30%,在临床实践中,肝转移灶R0切除率和长期生存密切相关。而K-RAS基因突变型患者却无法从针对EGFR靶点的单克隆抗体治疗中获益,无论是一线、二线还是三线^[7-10]。目前,奥沙利铂+5-氟尿嘧啶/希罗达广泛用于进展期大肠癌,本文就单纯此方案化疗和予K-RAS野生型患者此方案联合西妥昔单抗对于晚期结直肠癌一线治疗做比较分析。

材料与方法

1. 研究对象:回顾性收集2004年1月~2009年3月期间于我院治疗的39例使用过西妥昔单抗的患者,其中大肠癌患者33例,肺癌患者3例,胰腺癌患者2例,鼻咽癌患者1例,均有病理学诊断依据;33例大肠癌患者中,进展期患者28例,辅助化疗者5例,将28例进展期患者编为A组,另收集23例单纯化疗的进展期大肠癌患者编为B组,两组患者化疗方案均为奥沙利铂+5-氟尿嘧啶/希罗达;A组28例患者曾经接受过化疗联合西妥昔单抗治疗;男性16例,女性12例,年龄24~83岁,中位年龄53岁,结肠癌14例,直肠癌14例;其中肝转移16例,盆腔转移8例,肺转移4例,骨转移2例,淋巴结转移6例,局部复发2例;B组23例患者,男性13例,女性10

例,年龄 41~77 岁,中位年龄 66 岁,结肠癌 15 例,直肠癌 8 例;其中肝转移 15 例,淋巴结转移 4 例,肺转移 2 例,骨转移 2 例,皮下种植 2 例,局部复发 1 例;A 组患者既往接受治疗,接受治疗时 ECOG 评分均小于或者等于 2 分,临床具有可测量病灶,并且血尿常规、肝肾功能及 ECG 检查均无化疗禁忌。

2. 治疗方法: A (A1、A2)、B 两组患者均接受 LOHP 130mg/m²,第 1 天静脉滴注 3h,CF 200mg/m²,第 1 天、第 2 天静脉滴注 2h,5-FU 400mg/m²,第 1 天、第 2 天静脉推注,5-FU 600mg/m²,第 1 天、第 2 天持续静脉滴注 22h;或者将 5-FU 改换成希罗达 1800mg/m²,分两次口服,第 1~14 天,每 3 周重复 1 次;A 组患者化疗同时接受西妥昔单抗治疗,首次西妥昔单抗 400mg/m²,静脉滴注小于 2h,以后 250mg/m²,静脉滴注小于 1h,每周 1 次,入组患者至少连用 2 次,最长可使用至 PD 或者出现难以接受的毒性反应而停止。所有接受化疗的患者均曾常规接受预防呕吐处理,每周化疗开始前化验血尿常规,肝肾功能及 ECG 等检查,化疗第 7 天再次监测血常规;间歇期每周复查一次血常规;联合西妥昔单抗的患者用药前均行抗过敏处理。

3. 疗效评价:按 WHO 实体瘤疗效评价标准和 UICC 标准分为 CR、PR、SD、PD,以 CR+PR 为有效,总体有效率为 ORR,以 CR+PR+SD 为疾病可控制,PFS 为无进展生存期,为接受治疗开始至疾病进展或者死亡的时间。所有的患者每 6 周接受 1 次疗效评价,至少包括胸部,上腹部,盆腔 CT;治疗结束后,患者 2 年内每 3 月复查一次,2 年后每半年复查一次。不

良反应按 WHO 毒性分级标准评定。

4. KRAS 基因状态检测:从患者肿瘤手术腊块标本提取 DNA,行快速 PCR^[11]扩增以浏览 KRAS 第 12、13 密码子是否存在突变;基本步骤:高质量的 PCR 反应原液→琼脂糖凝胶电泳纯化→DNA 测序仪→自动分析软件输出碱基排列顺序→判读结果;ABI3730XL 测序仪为世界最先进的 DNA 测序仪。经检测 A 组 28 例患者中 KRAS 基因野生型 22 例,其中 2 例患者治疗后,手术切除肝脏转移灶,监测转移灶 KRAS 状态却为突变型;突变型 6 例;将 22 例野生型患者编为 A1 组,6 例突变型患者编入 A2 组。

5. 统计学方法:数据用 SPSS 软件 17.0 处理数据,行生存函数的估计 (Kaplan-Meier)。

结 果

1. 临床疗效:A (A1、A2)、B 组可评价病例为 28 例和 23 例,近期疗效见表 1。A 组患者 28 人,中位 PFS6.3 个月 (1.5~17.0 个月),有效率 42.86%,疾病控制率 85.71%;A1 组 22 人,中位 PFS7 个月 (1.5~17.0 个月),有效率 54.55%,疾病控制率 90.91%;B 组 23 人,中位 PFS3.4 个月 (1.8~13.0 个月),有效率 17.39%,疾病控制率 69.57%;A2 组由于 n 值过小,故舍弃;将 A 组、A1 组、B 组行生存函数的估计,见封三彩图 29。

表 1 A、B 两组患者的近期疗效

组别	n	CR	PR	SD	PD	有效率 (%)	疾病控制率 (%)
A	28	2	10	12	4	42.86	85.71
A1	22	2	10	8	2	54.55	90.91
A2	6	0	0	4	2	0	66.67
B	23	0	4	12	7	17.39	69.57

2. 不良反应:A、A1、B 3 组临床不良反应主要为消化道反应,表现为恶心呕吐,腹泻,A 组、A1 组、B 组的发生率分别为 (89.29%、42.86%), (90.91%、40.91%) 和 (82.61%、39.13%);其次是神经系统毒性,表现为指端麻木,遇冷刺激后加重,A 组、A1 组、B 组发生率分别为 60.71%、59.09%、52.17%;骨髓抑制包括白细胞、血小板减少、贫血,3 组的发生率分别为:28.57%、7.14%、35.71%;26.09%、4.35%、17.39%;18.18%、4.55%、27.27%,但未出现因此延迟治疗患者;A 组、A1 组肝功能异常发生率较 B 组明显升高,但是无 I 度以上肝功损伤出现,不影响治疗;A 组 2 例,A1 组 2 例,B 组 1 例出现药物源性发热,停药后好转;A 组、A1 组出现皮疹和甲沟炎,发生率分别为 85.71%、7.14% 和 95.45%、9.09%,但是已有报道皮疹的发生率与西妥昔单抗的疗效呈正相关^[12];3

组患者脱发的发生率较高分别为 75.00%、73.91%、86.36%,未见出现肺毒性的患者;上述不良反应在联合西妥昔单抗组发生率较单纯化疗组略高,但是 II 度以上者少见,未影响治疗;所有的不良反应在随访期间均已缓解。

讨 论

奥沙利铂是第 3 代铂类化合物,与 5-FU 有协同作用,且对 5-FU 耐药的依旧有效,近年来对于进展期大肠癌患者常以奥沙利铂+5-氟尿嘧啶/希罗达化疗,有效率 10%~20%;本文通过回顾性的研究发现,对于 KRAS 野生型大肠癌患者,以奥沙利铂+5-氟尿嘧啶/希罗达联合西妥昔单抗有效率可达 54.55%,较单纯化疗 21.74% 有明显提高;与国外 Carsten Bokemeyer 等人^[13]及 CRYSTAL 研究揭示的有效率 61%、59% 相近;治疗相关不良反应在发生率

和严重程度方面较单纯化疗组略高,但是Ⅱ度以上者少见且未出现因不良反应而影响治疗者;由此表明奥沙利铂+5-氟尿嘧啶/希罗达联合西妥昔单抗一线治疗进展期结肠癌患者有较好疗效,耐受性良好;基于CRYSTAL研究,2009年NCNN指南已经将西妥昔单抗推荐一线用于KRAS野生型进展期大肠癌患者,因此,目前较多机构推荐在用西妥昔单抗之前先检测KRAS基因状态;但是在欣喜的同时我们也发现了以下问题:(1)在回顾性研究的28例患者中,有1例KRAS野生型患者PFS仅1.5个月,化疗药物及西妥昔单抗未见疗效,提示我们该患者KRAS基因是否存在其他位点的突变没有检测到,而我们通常只检测12、13位点,且此两位点的突变率及KRAS突变与大肠癌的关系目前尚存较多争议^[14];近期Sartore-Bianchi等人更是提出KRAS, BRAF, PIK3CA基因状态及PTEN基因的表达均与西妥昔单抗/帕尼单抗的疗效相关,他们通过回顾性分析132例使用过西妥昔单抗/帕尼单抗治疗的转移性结直肠癌(mCRC)患者发现:在106例治疗无反应的患者中,有74(70%)例患者至少存在上述4种分子标记中一种的改变;在没有分子标志物变异的患者中的疗效为51%(22/43),有一种变异的疗效为4%(2/47),存在2种或2种以上变异的疗效为0%(0/24);提示当存在PTEN基因表达和KRAS, BRAF, PIK3CA3种基因突变时,70%的转移性结直肠癌(mCRC)患者对于抗-EGFR治疗无反应;故目前主张在选择患者使用西妥昔单抗治疗前应全面考虑EGFR信号传导通路基因片段的情况^[15]。(2)国际临床试验OPUS显示对于KRAS野生型的患者在化疗的同时联合西妥昔单抗也可获益,只是获益较野生型的要少,那么对于KRAS突变型的患者是否还要尝试应用西妥昔单抗。(3)国际大型研究如CRYSTAL研究、CELIM研究选取的病例70%为西方白种人,西妥昔单抗是否像吉非替尼一样由于人种和某些外界因素的不同而影响疗效。(4)针对原发灶KRAS野生型,转移灶为KRAS突变型患者是否应用西妥昔单抗,目前尚无大量的文献报道,从本研究中我们发现2例患者均从治疗中获益。我们期待研究的进一步深入。

参考文献

- Cunningham D, Humblet Y, Siena S, *et al.* Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan - refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2004, 351:337 - 345
- Chung KY, Shia J, Kemeny NE, *et al.* Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epider-

- mal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol*, 2005, 23:1803 - 1810
- Benvenuti S, Sartore - Bianchi A, Di Nicolantonio F, *et al.* Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti - epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer Res*, 2007, 67:2643 - 2648
- De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, *et al.* KRAS wild - type state predicts survival and is associated to early radiological response in meta - static colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol*, 2008, 19:508 - 515
- Lievre A, Bachet JB, Boige V, *et al.* KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol*, 2008, 26:374 - 379
- Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: The first 30 years. *Nat Rev Cancer*, 2003, 3:459 - 465
- Van Cutsem E, Lanf I, D'haens G, *et al.* KRAS status and efficacy in the first - line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. *J Clin Oncol*, 2008 (suppl; abstr 2), 26:5s
- Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, *et al.* KRAS status and efficacy of first - line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with FOLFOX with or without cetuximab: The OPUS experience. *J Clin Oncol*, 2008 (suppl; abstr4000), 26:178s
- Tejpar S, Peeters M, Humblet Y, *et al.* Relationship of efficacy with KRAS status (wild type versus mutant) in patients with irinotecan - refractory metastatic colorectal cancer (mCRC), treated with irinotecan (q2w) and escalating doses of cetuximab (q1w): The EVEREST experience (preliminary data). *J Clin Oncol*, 2008 (suppl; abstr 4001), 26:178s
- Amado RG, Wolf M, Peeters M, *et al.* Wildtype KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2008, 26:1626 - 1634
- Chen CY, Shiesh SC, Wu SJ. Rapid detection of K - ras mutations in bile by peptide nucleic acid - mediated PCR clamping and melting curve analysis: Comparison with restriction fragment length polymorphism analysis. *Clin Chem*, 2004, 50:481 - 489
- Cunningham D, Humblet Y, Siena S, *et al.* Cetuximab Monotherapy and Cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan - Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl Med*, 2004, 351(4):337 - 345
- Carsten Bokemeyer, Igor Bondarenko. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the First - Line treatment of metastatic colorectal Cancer. *J Clin Oncol*, 2008, 27:663 - 671
- Esteller M, Gonzalez S, Risques RA, *et al.* K - ras and p16 aberrations confer poor prognosis in human colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2001, 19:299 - 304
- Loupakis F, Pollina L, Stasi I, Ruzzo A, *et al.* TEN expression and KRAS mutations on primary tumors and metastases in the prediction of benefit from cetuximab plus irinotecan for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 2009, 27(16):2622 - 2629

(收稿:2009-11-27)

(修回:2009-12-15)