

· 论著 ·

改良剂量的 FOLFOXIRI 化疗方案(氟尿嘧啶、奥沙利铂、伊立替康)治疗结直肠癌的安全性和初步疗效分析

蔡月 邓儒 胡华斌 张剑威 凌家瑜 吴泽华 杨柳 黎健霞 邓艳红

【摘要】 目的 评估改良剂量的 mFOLFOXIRI 化疗方案(氟尿嘧啶、奥沙利铂、伊立替康)治疗结直肠癌的安全性和初步疗效。**方法** 对 2012 年 10 月至 2016 年 12 月期间,中山大学附属第六医院收治的单独三药治疗或三药联合靶向治疗的 312 例经病理证实结直肠癌的患者进行回顾性病例研究。剔除此前接受过完整 6 个月的辅助治疗(或新辅助治疗)或姑息性化疗的结直肠癌患者;同时剔除一般状态差(ECOG 评分标准 >2)或 2 级神经病变的患者以及对奥沙利铂过敏的患者。mFOLFOXIRI 方案为:奥沙利铂 85 mg/m^2 溶于 5%葡萄糖液 500 ml 静脉输注 2 h;伊立替康 $150\sim 165\text{ mg/m}^2$ 溶于 0.9%氯化钠 250 ml 静脉滴注 90 min;继之静脉滴注亚叶酸 400 mg/m^2 ,持续 2 h,第 1 天;5-FU 2800 mg/m^2 ,48 h 连续静脉输注;每 2 周 1 次。可联合使用靶向药物,贝伐单抗, 5 mg/kg ,每两周;西妥昔单抗 500 mg/m^2 , 每两周。使用美国国家癌症研究所常见不良反应术语评定标准(NCI CTCAE 4.0.3)对不良反应进行分级。在至少 4 个化疗周期后,根据实体瘤的疗效评价标准(RECIST 1.1)评估客观反应率。**结果** 纳入的 312 例患者中位年龄为 52(16~73)岁,其中局部晚期结直肠癌 113 例(36.2%),转移性结直肠癌 199 例(63.8%)。有 87.8%(274/312)的患者用三药之前没有接受任何治疗。全组共 1651 个化疗周期,中位数为 6 个周期(范围 1~19)。其中有 124 个化疗周期(7.5%)进行了剂量调整;176 个周期(10.7%)延迟,中位数 5(3~13) d;124 个周期(7.5%)需要减少剂量。整体相对剂量强度 $>90\%$;具体药物的剂量强度分别为氟尿嘧啶 93.6% ($2620\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$),奥沙利铂 97.8% ($83\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$),伊立替康 94.2% ($155\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$)。23 例患者(7 例肠穿孔,7 例肠梗阻,1 例 4 级血液学毒性,8 例 3 级疲劳)由于无法耐受的毒性而拒绝了随后的化疗。主要 3 或 4 级不良事件为中性粒细胞减少 69 例(22.1%)、疲劳 35 例(11.2%)和贫血 28 例(8.9%);共发生 20 例(6.4%)严重不良事件;其中中性粒细胞减少性发热 13 例(4.2%);肠穿孔 7 例(2.2%),有 4 例为上段直肠癌,2 例乙状结肠癌,1 例横结肠癌其原发灶局部分期 T_{4b} 并侵犯小肠);9 例(2.9%)随后出现败血症(肠穿孔者 6 例)。所有肠穿孔患者均接受急诊手术治疗。全组没有治疗相关的死亡患者。对 199 例转移性结直肠癌患者进行了初步疗效评估,由于 22 例患者未进行影像学评估,实际初步疗效评估者 177 例。共观察到 113 个客观缓解事件,总客观缓解率为 63.8%(113/177)。其中部分缓解 109 例(61.6%),临床完全缓解 4 例(2.3%),疾病稳定 53 例(29.9%),疾病进展 11 例(6.2%);疾病控制率为 93.8%(166/177)。127 例接受 >4 个周期的三药方案的患者客观缓解率为 81.1%(103/127),高于该组患者接受 ≤ 4 个周时的客观缓解率(40.9%,52/127)。**结论** mFOLFOXIRI 可以安全地用于结直肠癌患者,并可在短期疗效方面取得良好效果。

【关键词】 结直肠肿瘤; 伊立替康; 奥沙利铂; 氟尿嘧啶; 三药化疗方案

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81472249); 广东特支计划科技拔尖青年人才(2016TQ03R738)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.09.013

作者单位: 510655 广州,中山大学附属第六医院肿瘤内科

蔡月与邓儒对本文有同等贡献,均为第一作者

通信作者: 邓艳红, Email: 13925106525@163.com

作者简介: 蔡月,女,1985 年 5 月出生,医学硕士,主治医师, Email: chilly8518@163.com; 邓儒,男,1992 年 5 月生,医学硕士研究生在读, Email: 15889962269@163.com; 邓艳红,女,1979 年 12 月出生,医学博士,主任医师,博士生导师

Analysis on safety and preliminary efficacy of dose-modified regimen of 5-fluorouracil plus oxaliplatin and irinotecan (FOLFOXIRI) in advanced colorectal cancer

Cai Yue, Deng Ru, Hu Huabin, Zhang Jianwei, Ling Jiayu, Wu Zehua, Yang Liu, Li Jianxia, Deng Yanhong

Department of Medical Oncology, The Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China

Cai Yue and Deng Ru are the first author who contributed equally to the article

Corresponding author: Deng Yanhong, Email: 13925106525@163.com

[Abstract] Objective To evaluate the safety and preliminary efficacy of dose-modified regimen of 5-fluorouracil plus oxaliplatin and irinotecan (mFOLFOXIRI) for patients with advanced colorectal cancer (CRC). **Methods** Data of 312 CRC patients confirmed by pathology receiving triplet drug alone or combined with target therapy between October 2012 and December 2016 at the Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University were retrospectively analyzed. CRC patients who had previously completed adjuvant therapy (or neoadjuvant therapy) within 6 months or palliative chemotherapy were excluded, meanwhile those with poor general condition (ECOG score > 2) or grade 2 neuropathy and allergy to oxaliplatin were excluded as well. Regimen of mFOLFOXIRI: oxaliplatin 85 mg/m² dissolved in 5% glucose solution 500 ml by intravenous infusion for 2 h; irinotecan 150 to 165 mg/m² dissolved in 0.9% sodium chloride 250 ml by intravenous infusion for 90 min; following intravenous infusion of leucovorin 400 mg/m² for 2 h, day 1; 5-FU 2800 mg/m², 48-h continuous intravenous infusion; once every 2 weeks. Therapy could be combined with a targeted drug, bevacizumab 5 mg/kg every two weeks; cetuximab 500 mg/m² every two weeks. Side effect was graded using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE 4.0.3). The objective response rate was evaluated according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST 1.1) after administering at least four cycles of chemotherapy. **Results** The median age was 52 years (range 16-73) in the whole group; 113 patients (36.2%) had locally advanced CRC, and 199 (63.8%) had metastatic CRC. Most patients (274/312, 87.8%) did not receive any treatment earlier. There were a total of 1651 chemotherapy cycles in the whole group, with a median of 6 (1-19) cycles. Of these 1651 cycles, 124 cycles of chemotherapy (7.5%) were dose-adjusted; 176 cycles of chemotherapy (10.7%) were delayed for median 5 (3-13) days; 124 cycles (7.5%) required dose decrease. The overall relative dose intensity was >90%; the specific drug dose intensity was 93.6% (2620 mg·m⁻²·d⁻¹) for fluorouracil, 97.8% (83 mg·m⁻²·d⁻¹) for oxaliplatin, and 94.2% (155 mg·m⁻²·d⁻¹) for irinotecan. Twenty-three patients (7 of intestinal perforation, 7 of intestinal obstruction, 1 of grade 4 hematologic toxicity, and 8 of grade 3 fatigue) refused subsequent chemotherapy due to intolerable toxicity. Main grade 3 or 4 adverse events in patients were neutropenia in 69 cases (22.1%), fatigue in 35 cases (11.2%), and anemia in 28 cases (8.9%). Twenty serious adverse events (6.4%) occurred, including 13 patients of febrile neutropenia (4.2%), 7 patients of intestinal perforation (2.2%, 4 patients in upper rectum, 2 in sigmoid colon, and 1 in transverse colon cancer), and 9 of them had subsequent sepsis (2.9%). All the patients with intestinal perforation underwent emergency operation. No treatment-related deaths occurred. In 199 patients with metastatic CRC, because 22 patients did not receive image evaluation, the preliminary efficacy of 177 patients was actually evaluated. A total of 113 objective response events were observed. The overall response rate was 63.8% (113/177), partial response rate was 61.6% (109/177), clinically complete response rate was 2.3% (4/177), stable disease was 29.9% (53/177), progressive disease was 6.2% (11/177), and the disease control rate was 93.8% (166/177). In 127 patients receiving triplet drug, objective response rate was 40.9% for those with less than four cycles and 81.1% for those with more than four cycles ($P < 0.001$). **Conclusion** The mFOLFOXIRI regimen with reduced dose can be safely used in advanced CRC and has achieved promising results in terms of short-term efficacy.

[Key words] Colorectal neoplasms; Irinotecan; Oxaliplatin; 5-fluorouracil; Triplet regimen

Fund program: National Natural Science Foundation of China (General Program 81472249); Youth Science and Technology Innovation Talent of Guangdong Special Support Plan (2016TQ03R738)

结直肠癌是全球第三大常见癌症^[1]。大多数在诊断时已经是中晚期患者,不能直接进行根治性手术切除,需要先进行化疗^[2]。目前,在中国批准上市的治疗结肠直肠癌的药物包括氟尿嘧啶联合亚叶酸(5-fluorouracil/leucovorin, 5-FU/LV)、卡培他滨、奥沙利铂(oxaliplatin, LOHP)、伊立替康(irinotecan, CPT-11)、贝伐单抗、西妥昔单抗和瑞格非尼等。最常用的基本化疗方案是 5-FU 或卡培他滨与伊立替康或奥沙利铂联合的双药方案。随机对照研究中报道, FOLFOX(氟尿嘧啶联合亚叶酸和奥沙利铂)与 FOLFIRI(5-FU/LV 和伊立替康)在结直肠癌中具有相同的活性和疗效,中位总生存期(overall survival time, OS)为 18~20 个月。细胞毒药物联合靶向治疗是当前转移性结直肠癌的主要治疗方案^[3-5]。

越来越多的三期随机对照研究发现,3 个细胞毒药物(5-FU/LV, 奥沙利铂或伊立替康)组合的方案 FOLFOXIRI 能给结直肠癌患者带来有效率、无进展生存和总生存的获益^[6-7]。GONO 研究表明,与 FOLFIRI 化疗方案相比, FOLFOXIRI(5-FU/LV, 奥沙利铂和伊立替康)有更高的客观有效率(objective effective rate, ORR)(66%比 41%, $P=0.000\ 2$),更长的无进展生存期(progression-free survival time, PFS)(9.8 比 6.9 个月, $P=0.000\ 6$)和 OS(22.6 比 16.7 个月, $P=0.03$)^[8-9]。联合贝伐单抗的 TRIBE 研究比较了 FOLFIRI 方案和 FOLFOXIRI 方案联合贝伐单抗的疗效,结果同样显示了 ORR、PFS 和 OS 的提高^[10]。GONO 和 TRIBE 研究中的 FOLFOXIRI 方案均使用了较高剂量的 5-FU(3200 mg/m²)48 h 连续输注第 1 天,每 2 周 1 次;伊立替康 165 mg/m² 第 1 天;奥沙利铂 85 mg/m² 第 1 天;亚叶酸钙 200 mg/m² 第 1 天^[11-13]。由于常规的 FOLFIRI 方案中 5-FU 的剂量是 2800 mg/m²,因此,我们将该方案中的 5-FU 调整成 2800 mg/m²,根据伊立替康的剂量特点,将其剂量调整成 150~165 mg/m²,形成了改良剂量的 FOLFOXIRI 方案。本研究旨在评估改良剂量的 FOLFOXIRI(mFOLFOXIRI)化疗方案治疗结直肠癌患者的安全性和初步疗效。

资料与方法

一、研究对象

入组标准:(1)经病理证实诊断为结直肠腺癌;(2)具有良好的血液、肝、肾和心脏功能。排除标准:(1)此前接受过完整 6 个月的辅助治疗(或新辅助

治疗)或姑息性化疗的结直肠癌患者;(2)一般状态差(ECOG 评分标准>2)或 2 级神经病变者以及对奥沙利铂过敏者。

2012 年 10 月至 2016 年 12 月期间,在中山大学附属第六医院接受 mFOLFOXIRI 方案进行化疗的患者 312 例入组进行回顾性病例研究。其中局部晚期结直肠癌为 113 例(36.2%),转移性结直肠癌为 199 例(63.8%)。本研究获医院伦理委员会讨论通过并备案(备案号 2017ZSLYEC-094);本临床研究注册号(NCT02128425、NCT02217020、NCT02350530、NCT02063529)。入组患者均签署知情同意书。

二、治疗方案

1. 改良剂量的 FOLFOXIRI(mFOLFOXIRI)方案:奥沙利铂 85 mg/m²溶于 5%葡萄糖液 500 ml 静脉输注 2 h,然后将伊立替康 150~165 mg/m²溶于 0.9%氯化钠 250 ml 静脉滴注 90 min,接着静脉滴注亚叶酸 400 mg/m²,持续 2 h,第 1 天;5-FU 2800 mg/m²,48 h 连续静脉输注。每 2 周 1 次,直至疾病进展、或出现具有不可耐受的毒性反应、或患者拒绝、或达到 12 个疗程。

2. 靶向药物治疗:根据基因检测情况,部分患者联合使用靶向药物治疗,贝伐单抗 5 mg/kg,每两周;西妥昔单抗 500 mg/m²,每两周。

3. 不良反应的处理:根据常见不良反应事件评价标准(NCI CTCAE)4.0.3 版^[14]对毒性进行分级。当患者出现 3 级或 4 级的血液学和非血液学毒性时,推迟化疗,直至患者治疗计划当天恢复至 2 级血液学和非血液学毒性。根据主治医师对患者毒性耐受性的判断,允许减少剂量。在 4 级血液学毒性持续超过 3 d 的情况下,3 种药物的剂量减少 15%,但剂量减少的次数不能超过 2 次。

在本组前 50 例三药治疗的患者中,预防性皮下注射粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)3 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 至少 3 d。其后的患者除了曾出现过 4 级嗜中性粒细胞减少症或粒细胞缺乏性发热症外,其他均不预防性使用 G-CSF。

在 3~4 级腹泻的情况下,伊立替康和 5-FU 的剂量在随后的化疗周期中减少 15%。在 3~4 级口腔炎或皮炎的情况下,可以减少 5-FU 剂量。在 2 级周围神经病变情况下,奥沙利铂剂量减少 15%。在疼痛感觉异常或功能障碍持续性(≥ 14 d)发作的

情况下,停止使用奥沙利铂直至恢复。

三、疗效和安全性评估

根据 RECIST 标准 1.1 版^[15]使用计算机断层摄影扫描对 199 例转移性 CRC 患者进行初步疗效评估并进行意向性分析,每 8 周 1 次;报道每例患者的 ORR 和疾病控制率。对接受至少 1 个化疗周期的患者进行安全性分析评估。

四、统计学方法

所有统计分析均使用 SPSS 18.0,根据意向性分析计算全组患者总体缓解率和疾病控制率。Fisher 精确检验用于不同给药周期之间的疗效比较。 $P<0.05$ 被认为差异有统计学意义。

结 果

一、一般临床资料

纳入的 312 例结直肠癌患者基线资料见表 1。在 199 例转移性结直肠癌患者中,172 例(86.4%)在诊断时有同时性转移,52 例有多个转移部位,其中 35 例(67.3%) ≥ 3 个肝转移灶。在已知基因状态的 179 例患者中,72 例(28.1%)具有 RAS 突变,8 例(2.6%)具有 BRAF 突变。27 例 RAS 野生型的患者接受了西妥昔单抗联合化疗,21 例 RAS 突变患者接受了贝伐单抗联合化疗。

二、mFOLFOXIRI 方案剂量强度

全组患者共进行了 1651 次化疗周期,中位数为 6 个周期(范围 1~19)。其中 176 个化疗周期(10.7%)被推迟,中位数 5(范围 3~13) d;124 个化疗周期(7.5%)需要减少剂量。整体相对剂量强度(剂量强度为本方案给药剂量/标准 FOLFOXIRI 方案给药剂量) $>90\%$;具体药物的剂量强度分别为氟尿嘧啶为 93.6%(2620 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$),奥沙利铂 97.8%(83 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$),伊立替康 94.2%(155 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$)。23 例患者(7 例肠穿孔,7 例肠梗阻,1 例 4 级血液学毒性,8 例 3 级疲劳)由于无法耐受的毒性而拒绝了随后的化疗。

三、mFOLFOXIRI 方案的安全性

312 例接受 1 个化疗周期的患者其主要不良事件发生情况见表 2。

2 级奥沙利铂相关的周围神经毒性发生率 4.2%(13/312)。发生了 20 例严重不良事件,其中中性粒细胞减少性发热 13 例(4.2%);肠穿孔 7 例(2.2%),有 4 例为上段直肠癌和 2 例乙状结肠癌(治疗前都有不同程度的排便困难)以及 1 例横结

表 1 本组 312 例结直肠癌患者的基本临床特征

临床特征	结直肠癌(312 例)
性别[例(%)]	
男/女	227(72.8)/85(27.2)
年龄[岁,中位数(范围)]	52(16~73)
< 65 岁/ ≥ 65 岁[例(%)]	287(92.0)/25(8.0)
ECOG 评分 ^a [例(%)]	
0/1~2	254(81.4)/58(18.6)
原发灶[例(%)]	
右半结肠	28(9.0)
左半结肠	63(20.2)
直肠	221(70.8)
原发灶切除[例(%)]	
切除/未切除	286(91.7)/26(8.3)
既往放疗[例(%)]	
无	270(86.5)
辅助化疗	21(6.7)
新辅助化疗	17(5.4)
放疗	4(1.3)
基线癌胚抗原[例(%)]	
$\leq 5 \mu\text{g/L}/> 5 \mu\text{g/L}$	89(28.5)/223(71.5)
转移灶数目[例(%)]	
单个/多个	149(47.8)/52(16.7)
转移时间[例(%)]	
同时性/异时性	172(55.1)/27(8.7)
转移部位[例(%)]	
肝	134(42.9)
肺	47(15.1)
腹膜	33(10.6)
其他	55(17.6)
RAS 和 BRAF 状态[例(%)]	
RAS 突变	72(23.1)
BRAF 突变	8(2.6)
RAS 和 BRAF 野生型	99(31.7)
未知	133(42.6)

注:ECOG 评分为美国东部肿瘤协作组评分

肠癌(原发灶局部分期 T₄b 并侵犯小肠)。9 例(2.9%)随后出现败血症(肠穿孔者 6 例)。所有肠穿孔患者均接受急诊手术并住院治疗,住院时间 16~41(中位数 22) d。

27 例西妥昔单抗联合化疗的患者有 2 例(7.4%)发生口腔炎,3 例腹泻(11.1%),4 例(14.8%)出现皮疹。21 例贝伐单抗联合化疗的患者 1 例(4.8%)因植入式静脉输液港引起深静脉血栓形成,2 例(9.5%)出现 2 级高血压。均未发生与治疗有关的死亡。

四、疗效分析

对 199 例转移性结直肠癌患者的初步疗效进行意向性分析,由于 22 例患者未进行影像学评估,

实际评估 177 例患者的初步疗效。共观察到 113 个客观缓解事件,总 ORR 为 63.8%(113/177)。其中部分缓解 109 例 (61.6%), 临床完全缓解 4 例 (2.3%), 疾病稳定 53 例 (29.9%), 疾病进展 11 例 (6.2%); 疾病控制率为 93.8%(166/177)。

177 例患者当中,有 127 例患者接受了 4 个疗程以上的治疗,在治疗>4 疗程时的疗效评价与该 127 例患者治疗≤4 疗程时的疗效评价情况比较,观察到了更高的 ORR,显示 ORR 随着疗程数增加而增加。见表 3。

表 2 接受 1 个化疗周期后 312 例患者不良事件发生率[例(%)]

不良事件	1 级	2 级	3 级	4 级
非血液学毒性				
恶心	81(26.0)	59(18.9)	7(2.2)	0
呕吐	61(19.6)	32(10.3)	3(1.0)	0
疲劳	59(18.9)	81(26.0)	35(11.2)	\
腹泻	49(15.7)	21(6.7)	8(2.6)	0
口腔炎	64(20.5)	41(13.1)	3(1.0)	0
肠梗阻	12(3.8)	5(1.6)	8(2.6)	7(2.2)
肠穿孔	0	0	0	7(2.2)
外周神经病变	59(18.9)	13(4.2)	0	\
脱发	134(42.9)	67(21.5)	\	\
血液学毒性				
中性粒细胞减少	53(17.0)	70(22.4)	47(15.1)	22(7.1)
贫血	88(28.2)	54(17.3)	21(6.7)	7(2.2)
血小板减少	46(14.7)	25(8.0)	4(1.3)	1(0.3)
转氨酶升高	90(28.8)	64(20.5)	11(3.5)	2(0.6)
胆红素升高	58(18.6)	10(3.2)	0	0

讨 论

在过去的 10 年里,CRC 的化疗效果随着时间的推移快速发展^[16-18]。相对于双药方案,双药联合靶向药物治疗方案对结直肠癌患者的缓解率、PFS 和 OS 有所提高^[3,19]。但是,生物制剂的高经济成本限制了其在发展中国家的应用。研究表明,患者暴露于 3 种结直肠癌的主要细胞毒性药物可以获得与双药联合靶向方案相似的疗效^[20]。然而,每个研究的剂量和给药顺序不尽相同^[11-12]。本研究使用改

良剂量的 mFOLFOXIRI 方案,结直肠癌患者的客观缓解率为 63.8%,疾病控制率为 93.8%;值得注意的是,三药方案疗效与疗程数相关,接受>4 个周期的三药方案患者客观缓解率高于接受≤4 个周期的患者(分别为 81.1%和 40.9%)。最近一项 FOLFOXIRI 联合贝伐单抗的荟萃分析结果显示,与切除显著相关的因素是局限性肝转移的发生率和较高的中位化疗周期数(约 12 个周期)^[21]。这与本研究的发现相似。

众所周知,FOLOXIRI 因不良事件发生率高导致其临床应用受到限制^[4,9]。传统剂量的三药其常见 3、4 级不良事件包括中性粒细胞减少 (33%~59%), 腹泻 (16%~30%), 黏膜炎或口腔炎 (5%~10%), 血小板减少症 (2%~13%), 神经毒性 (2%~17%), 恶心、呕吐 (0~7%) 和脱发 (0~32%)^[4,9,13,15]。与文献相比,本研究采用的改良剂量的 FOLFOXIRI 化疗方案,3、4 级不良事件的发生率明显较文献报道的低,这可能与 5-FU 的剂量调低相关。本组患者 3、4 级中性粒细胞减少症占 22.1%,与 GONO 研究相似,而腹泻 (2.6%)、恶心 (2.2%) 和口腔炎 (1.0%) 的患者数量明显少于其他研究,可能亚洲人和非亚洲人之间 5-FU 和伊立替康的药代动力学特征及患者耐受性存在一定的差异。而本组疲劳 (11.2%) 和贫血 (8.9%) 的发生率较高,这可能是由于大多数患者未接受原发性肿瘤切除所导致的。此外,疲劳往往是患者拒绝后续化疗的最主要原因,需要在三药方案的患者中予以重点关注。

本组有 7 例患者在治疗过程中发生了肠穿孔需要急诊手术,其中 6 例患者的原发肿瘤位于直乙交界处或上段直肠,治疗前都有不同程度的排便困难,提示这个部位的患者使用三药的时候要特别注意排除存在肠道不全梗阻的情况。

本研究结果提示,降低剂量的 mFOLFOXIRI 化疗方案用于结直肠癌,尤其对于一般状况较好、且年龄<65 岁的患者,在短期疗效方面取得了令人鼓舞的结果,且比较安全。值得注意的是,由于发生肠

表 3 127 例转移性结直肠癌患者接受化疗≤4 疗程时与>4 疗程时的疗效评估比较[例(%)]

疗程	例数	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	客观有效率	疾病控制率
≤4 疗程时	127	0	52(40.9)	75(59.1)	0	52(40.9)	127(100)
>4 疗程时	127	4(3.1)	99(78.0)	23(18.1)	1(0.8)	103(81.1)	126(99.2)
χ ² 值		4.064	36.076	44.925	1.004	43.053	1.004
P 值		0.044	0.000	0.000	0.316	0.000	0.316

穿孔的可能性高,肿瘤位于直乙交界处和直肠上段的患者可能不适合使用 mFOLFOXIRI 方案。

参 考 文 献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016,66(2):115-132. DOI:10.3322/caac.21338.
- [2] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014 [J]. CA Cancer J Clin, 2014,64(1):9-29. DOI:10.3322/caac.21208.
- [3] Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study[J]. J Clin Oncol, 2008,26(12):2013-2019. DOI:10.1200/JCO.2007.14.9930.
- [4] Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer [J]. N Engl J Med, 2014,371(17):1609-1618. DOI:10.1056/NEJMoa1403108.
- [5] Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2010,11(1):38-47. DOI:10.1016/S1470-2045(09)70330-4.
- [6] 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(2):229-237. DOI:10.1200/JCO.2004.05.113.
- [7] Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale [J]. J Clin Oncol, 2005,23(22):4866-4875. DOI:10.1200/JCO.2005.07.113.
- [8] 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.
- [9] Montagnani F, Chiriatti A, Tursi G, et al. A systematic review of FOLFOXIRI chemotherapy for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: improved efficacy at the cost of increased toxicity[J]. Colorectal Dis, 2011,13(8):846-852. DOI:10.1111/j.1463-1318.2010.02206.x.
- [10] Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer [J]. N Engl J Med, 2014,371(17):1609-1618. DOI:10.1056/NEJMoa1403108.
- [11] Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al; Gruppo Oncologico Nord Ovest. 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):1670-1676.
- [12] Masi G, Marcucci L, Loupakis F, et al. First-line 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin and irinotecan (FOLFOXIRI) does not impair the feasibility and the activity of second line treatments in metastatic colorectal cancer [J]. Ann Oncol, 2006,17(8):1249-1254.
- [13] Chen HM, Lin JK, Chen WS, et al. Reduced-intensity FOLFOXIRI in Treating Refractory Metastatic Colorectal Cancer: A Pilot Study [J]. Am J Clin Oncol, 2017,40(3):260-265. DOI:10.1097/COC.000000000000137.
- [14] Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0. June 14, 2010. Cancer Therapy Evaluation Program(CTEP).
- [15] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada[J]. J Natl Cancer Inst, 2000,92(3):205-216.
- [16] Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2014,15(10):1065-1075. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70330-4.
- [17] Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study[J]. Lancet Oncol, 2015,16(13):1306-1315. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00122-9.
- [18] Cremolini C, Loupakis F, Masi G, et al. FOLFOXIRI or FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a propensity score-adjusted analysis from two randomized clinical trials [J]. Ann Oncol, 2016,27(5):843-849. DOI:10.1093/annonc/mdw052.
- [19] Vamvakas L, Athanasiadis A, Karampeazis A, et al. Clinical outcome of elderly patients with metastatic colorectal cancer treated with FOLFOXIRI versus FOLFIRI: Subgroup analysis of a randomized phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG)[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2010,76(1):61-70. DOI:10.1016/j.critrevonc.2009.08.003.
- [20] Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment [J]. J Clin Oncol, 2004,22(7):1209-1214. DOI:10.1200/JCO.2004.11.037.
- [21] Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, et al. FOLFOXIRI Plus Bevacizumab as Conversion Therapy for Patients With Initially Unresectable Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis [J]. JAMA Oncol, 2017,3(7):e170278. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.0278.

(收稿日期:2018-03-01)

(本文编辑:卜建红)