

# 结直肠癌改良三药 cmFOLFOXIRI 方案 临床应用中国专家共识

中国南方肿瘤临床研究协会结直肠癌专业委员会

通信作者:邓艳红,Email:dengyanh@mail.sysu.edu.cn

**【摘要】** 结直肠癌是我国发病率第2位的常见恶性肿瘤。由氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康联合的FOLFOXIRI三药方案是一种治疗结直肠癌的高强度化疗方案,具有疗效显著但毒性较大等特点。为了推动我国临床工作者对FOLFOXIRI方案的规范化和合理化应用,由中国南方肿瘤临床研究协会结直肠癌专业委员会牵头制定了《结直肠癌改良三药cmFOLFOXIRI方案临床应用中国专家共识》。本共识分别针对结直肠癌姑息治疗、转化治疗和新辅助治疗,对FOLFOXIRI方案的临床应用进行推荐,并基于中国人特点、3种化疗药物机制以及既往研究数据,首次提出了中国版改良FOLFOXIRI(Chinese modified FOLFOXIRI, cmFOLFOXIRI)的剂量用法和相关不良反应的管理,旨在进一步提高我国结直肠癌治疗水平,使更多患者获益。

**【关键词】** 结直肠肿瘤; 化学治疗; FOLFOXIRI方案; 专家共识

**基金项目:**国家重点研发计划(2019YFC1316003)

## Chinese expert consensus on the clinical application of the Chinese modified triplet combination with irinotecan, oxaliplatin and continuous infusional 5-fluorouracil/leucovorin for colorectal cancer

The Committee of Colorectal Cancer, Chinese Southern Oncology Group

Corresponding author: Deng Yanhong, Email: dengyanh@mail.sysu.edu.cn

**【Abstract】** Colorectal cancer is the second most common malignant tumor in China. The FOLFOXIRI regimen, which combines 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan, is a high-intensity and highly effective chemotherapy regimen. However, the original regimen is poorly tolerated in Chinese patients. In order to promote the standardized and rational application of FOLFOXIRI regimen by clinicians in China, "Chinese Expert Consensus on the Clinical Application of the Chinese Modified Triplet Combination with Irinotecan, Oxaliplatin, and Continuous Infusional 5-Fluorouracil/Leucovorin for Colorectal Cancer" was formulated by the Committee of Colorectal Cancer in Chinese Southwest Oncology Group. Based on the mechanism underlying the combined three drugs and toxicity profile, the dosage of Chinese modified FOLFOXIRI (cmFOLFOXIRI) regimen and the management of related adverse reactions is proposed. This consensus recommended that the FOLFOXIRI regimen be used in neoadjuvant, conversion, and palliative therapy for colorectal cancer under specific conditions. This consensus aimed to drive the application of cmFOLFOXIRI in the field of colorectal cancer, in order to bring benefits to CRC patients and improve the treatment efficacy.

**【Key words】** Colorectal neoplasms; Chemotherapy; FOLFOXIRI; Expert consensus

**Fund program:** The National Key R&D Plan of China (2019YFC1316003)

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20210209-00060

收稿日期 2021-02-09 本文编辑 汪挺

引用本文:中国南方肿瘤临床研究协会结直肠癌专业委员会. 结直肠癌改良三药 cmFOLFOXIRI 方案临床应用中国专家共识[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(6):473-479. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20210209-00060.



结直肠癌发病率在我国呈逐年上升的趋势,是我国第2位的常见恶性肿瘤,每年新发病例数超过38万<sup>[1]</sup>。有60%的患者在初诊时或疾病进程中出现远处转移,通常需要药物治疗。20世纪90年代中后期,多种分子靶向药物相继研发上市,靶向治疗联合化疗使得结直肠癌在药物治疗方面取得了长足进步,随着免疫治疗的兴起,针对高度微卫星不稳定/错配修复缺失(microsatellite-instability-high/mismatch-repair-deficient, MSI-H/dMMR)的结直肠癌患者,免疫治疗毋庸置疑是晚期姑息治疗的一线选择,同时也逐渐向辅助、新辅助治疗推进<sup>[2]</sup>。但化疗仍然是治疗的基石,尤其是在微卫星稳定/错配修复完整(microsatellite-stability/mismatch-repair-proficient, MSS/pMMR)的结直肠癌人群中。目前,我国食品药品监督管理局批准用于晚期结直肠癌的化疗药物包括氟尿嘧啶类[氟尿嘧啶(5-FU)和卡培他滨]、奥沙利铂和伊立替康3大类。如何有效使用和合理搭配上述药物,对改善患者预后和生活质量发挥着至关重要的作用。

5-FU/亚叶酸钙(LV)、奥沙利铂和伊立替康3种化疗药物联合使用的FOLFOXIRI方案是一种高强度的化疗方案。已有多项三期随机对照临床试验证明,相比传统的FOLFOX(奥沙利铂+5-FU/LV)或FOLFIRI(伊立替康+5-FU/LV)双药方案,FOLFOXIRI三药方案治疗晚期结直肠癌患者在客观缓解率(objective response rate, ORR)、无疾病进展生存期(progression free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS)方面都具有更好的疗效。目前,FOLFOXIRI方案已经成为美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)、欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)和中国临床肿瘤学会(Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO)等指南推荐的治疗晚期结直肠癌的化疗方案之一。

然而,由于FOLFOXIRI方案不良反应发生率高、尤其在亚洲人群中,患者耐受性差,这限制了FOLFOXIRI方案在临床中的应用。此外,相关临床研究数据多基于欧美人群,而且药物用法和剂量尚无统一标准。因此,中国患者应用FOLFOXIRI方案时,在选择适用人群、确定使用方法、处理不良反应以及进行剂量调整等方面亟需统一认识。为了指导我国结直肠癌领域的临床工作者能够更好地使用FOLFOXIRI方案,中国南方临床肿瘤协会(Chinese Southwest Oncology Group, CSWOG)组织该领域的相关专家,在系统回顾国内外文献、客观分析相关研究数据、结合专家临床经验和适应我国患者特点的基础上,达成统一意见并制定中国专家共识,供国内同行参考。

#### 一、适用人群

##### (一)在晚期姑息治疗中的应用

**1. 专家意见:**既往未接受过系统性治疗的MSS/pMMR的不可切除局部晚期或转移性结直肠癌患者,且其美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状况评分0~1分( $\leq 70$ 周岁)或0分(71~75周岁),推荐cmFOLFOXIRI联合贝伐珠单抗方案作为一线姑息治疗的选择。

2. 疗程:cmFOLFOXIRI+贝伐珠单抗一线治疗,每4周期进行疗效评估;8周期后未出现疾病进展的患者进入维持治疗(5-FU/LV或卡培他滨+贝伐珠单抗)。维持治疗期间出现疾病进展的患者进入或再引入二线治疗。若奥沙利铂相关外周神经毒性 $< 2$ 级,可推荐cmFOLFOXIRI+贝伐珠单抗再引入治疗。

3. 说明:在我国结直肠癌患者中,晚期比例占30%~40%,相当一部分可手术患者术后仍会出现复发或转移,而晚期结直肠癌患者5年OS仅为12%。意大利Gruppo Oncologico Nord Ovest(GONO)研究小组Falcone团队开展了一系列探索FOLFOXIRI方案治疗结直肠癌的前瞻性临床试验,于2002年发表了第一篇FOLFOXIRI方案治疗转移性结直肠癌的二期和三期研究,初次显示了FOLFOXIRI在晚期结直肠癌中的疗效和安全性<sup>[3]</sup>。2007年一项发表在*J Clin Oncol*的FOLFOXIRI方案对比FOLFIRI一线治疗转移性结直肠癌的三期多中心随机对照临床试验结果显示,FOLFOXIRI组缓解率(response rate, RR)显著高于FOLFIRI组(60%比34%,  $P < 0.0001$ )<sup>[4]</sup>。

进入靶向治疗年代后,2014年Falcone团队发表的TRIBE研究首次证实,与FOLFIRI+贝伐珠单抗相比,一线FOLFOXIRI+贝伐珠单抗能显著延长晚期结直肠癌患者的PFS(12.1个月比9.7个月)和提高ORR(65%比53%),奠定了FOLFOXIRI+贝伐珠单抗在晚期结直肠癌姑息治疗中强烈治疗方案的基础<sup>[5]</sup>。由于对照组选择的问题,以及对后续治疗的担忧,研究结果并没有得到广泛应用。因此,Falcone团队进一步开展了TRIBE-2研究,对照组选择了FOLFOX方案,且与双药的序贯治疗进行比较,主要研究终点中位无二次进展生存期(second progression free survival, PFS2,定义为从随机分组至二线治疗疾病进展或死亡的时间)分别为19.2个月和16.4个月( $P < 0.001$ );此外,三药组与两药组一线治疗的ORR分别为62%和50%( $P = 0.002$ ),R<sub>0</sub>切除率分别为17%和12%( $P = 0.047$ ),PFS分别为12.0个月和9.8个月( $P < 0.001$ );两组二线及后续治疗的比例分别为88%和82%,其中三药组二线治疗的FOLFOXIRI重引入率达69%;第一次疾病进展后,两组二线治疗的PFS分别为6.2个月和5.6个月( $P = 0.11$ );两组3~4级不良事件发生率的差异无统计学意义<sup>[6]</sup>。该研究结果进一步奠定了贝伐珠单抗联合FOLFOXIRI在一线姑息治疗中的地位<sup>[4-8]</sup>。

目前,FOLFOXIRI化疗联合贝伐珠单抗方案已经被NCCN和CSCO等多个指南推荐为晚期结直肠癌患者的标准一线治疗。因此,对于一般情况良好的转移性结直肠癌患者,可以采用一线FOLFOXIRI+贝伐珠单抗姑息治疗、序贯维持、治疗进展后,再引入FOLFOXIRI+贝伐珠单抗的策略。值得注意的是,对于RAS/BRAF野生型的转移性左半结肠癌,NCCN指南推荐抗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)单抗联合两药化疗作为一线治疗方案,而FOLFOXIRI联合抗EGFR药物是否可以作为左半野生型转移性结直肠癌的一线姑息治疗策略,尚无足够临床数据。

4. 特殊人群的治疗推荐:晚期结直肠癌患者 *BRAF* 突变检测至关重要。诸多研究报道, *BRAF* 基因突变位点中 V600E 最为常见<sup>[9]</sup>。有 5%~12% 的转移性结直肠癌患者基因检测提示 *BRAF* V600E 突变, *BRAF* V600E 突变常提示预后不良或疾病进展迅速<sup>[10-11]</sup>。在 TRIBE 研究的一项亚组分析中, *BRAF* 突变的转移性结直肠癌患者一组采用 FOLFOXIRI + 贝伐珠单抗方案 (16 例), 一组采用 FOLFIRI + 贝伐珠单抗 (12 例), 两组的中位 PFS 和中位 OS 分别为 7.5 个月比 5.5 个月和 19.0 个月比 10.7 个月<sup>[12]</sup>。因此, 对于 *BRAF* V600E 突变的结直肠癌患者, FOLFOXIRI 联合贝伐珠单抗比其他化疗方案更有效。鉴于此, NCCN 指南建议 *BRAF* V600E 突变、美国东部肿瘤协作组体力状况评分 (Eastern Collaborative Oncology Group, ECOG) 评分 0~1 分的结直肠癌患者一线治疗使用 FOLFOXIRI 联合贝伐珠单抗。

#### (二) 在转化治疗中的应用

1. 专家意见: 初始不可切除、但仅有肝或 (和) 肺转移或 (和) 可局部处理的淋巴结转移的 MSS/pMMR 的转移性结直肠癌, 且其 ECOG 体力状况评分 0~1 分 ( $\leq 70$  周岁) 或 0 分 (71~75 周岁), 推荐 cmFOLFOXIRI + 贝伐珠单抗方案作为转化治疗的选择。其中 *RAS/BRAF* 野生型左半结直肠癌患者推荐 cmFOLFOXIRI + 抗 EGFR 单抗 (西妥昔单抗) 方案作为转化治疗的选择。

2. 疗程: cmFOLFOXIRI + 靶向治疗转化治疗, 每 4 周期进行影像学评估, 经多学科团队 (multidisciplinary team, MDT) 讨论是否可以接受包括原发灶和转移灶在内的根治性/损毁性局部治疗 (例如: 手术、热消融、立体定向放疗等); 选择合适时机及时予以手术, 达到根治性手术切除的患者, 术后可采用靶向药物联合 FOLFOX 的治疗方案, 总时长为 6 个月的围手术期化疗 ± 靶向治疗 (使用贝伐珠单抗者, 术前停药 6 周, 术后停药 6~8 周); 对于接受转化治疗超过 12 个疗程, MDT 评估仍无法接受以根治性为目的的手术 ± 其他局部治疗的患者, 建议进入维持治疗 (5-FU/LV 或卡培他滨 ± 靶向治疗)。

3. 说明: 在结直肠癌患者中, 肝转移极为常见, 约 50% 的患者在病程中会出现肝转移, 是其死亡的主要原因之一<sup>[13]</sup>。目前, NCCN 指南将结直肠癌肝转移划分为初始可切除和初始不可切除, 此类患者需经 MDT 讨论进行评估分类。潜在可切除肝转移是指由于肝转移病灶与肝脏重要结构关系密切, 无法获得满意的手术切缘, 或转移灶切除后不能保留足够的肝脏, 通过化疗使肿瘤退缩从而转化为可局部治疗的一类情况。在初始不可切除的转移性结直肠癌中, FOLFOXIRI 方案对比 FOLFIRI/FOLFOX 方案可相对提高肿瘤切除率<sup>[4,8,14-15]</sup>。METHEP 研究纳入 125 例初始不可切除或潜在可切除的结直肠癌肝转移患者, 结果显示, 与标准的两药化疗相比, FOLFIRINOX 显示出更高的有效率, 转化率达 67%<sup>[14]</sup>。一项多个国家的二期随机对照研究 (OLIVIA 研究) 纳入既往未经治疗、初始不可切除的结直肠癌肝转移患者, 结果显示, 试验组 (FOLFOXIRI 联合贝伐珠单抗) 的 ORR 显

著高于对照组 (mFOLFOX6 联合贝伐珠单抗) (81% 比 62%),  $R_0$  切除率分别为 49% 和 23%, 总体手术切除率分别为 61% 和 49%, 中位 PFS 分别为 18.6 个月和 11.5 个月; 试验组毒性虽高于对照组, 但整体可控<sup>[15]</sup>。

对于 *RAS/BRAF* 野生型患者, 意大利一项二期研究 (POCHER 研究) 显示, 西妥昔单抗联合 FOLFOXIRI 治疗初始不可切除的结直肠癌肝转移患者的  $R_0$  切除率可达 60%<sup>[16]</sup>。FOCULM 研究是一项多中心、前瞻性的双臂非随机对照的二期临床试验, 在中国 6 家中心共入组 101 例 ECOG 体力状况评分 0~1 分的 *RAS/BRAF* 野生型、初始不可切除的结直肠癌肝转移患者, 头对头比较了 cmFOLFOXIRI 方案联合西妥昔单抗与 cmFOLFOXIRI 单纯化疗的有效率, 结果显示, 联合靶向组达到无瘤状态 (no evidence of disease, NED) 的比率明显高于单纯化疗组 (70.1% 比 41.2%,  $P=0.005$ ); 同时联合靶向组可显著提高 ORR (95.5% 比 76.5%,  $P=0.010$ ); 在 PFS 和 OS 方面, 联合靶向组也显示出改善的趋势, 且两组之间 3~4 级不良事件发生率相当; 此外, cmFOLFOXIRI 对肝脏的不良事件报道中, 3 级以上丙氨酸氨基转移酶或天冬氨酸氨基转移酶升高的发生率, 联合靶向组高于单纯化疗组 (7.5% 比 5.9%,  $P=0.005$ ); 8 例患者接受了  $R_0$  切除联合消融, 18 例患者接受了单纯肝转移瘤消融治疗, 无明显不良事件的报道<sup>[17]</sup>。德国一项前瞻性、随机、多中心的二期研究 (VOLFI 研究) 显示, 对于 ECOG 体力状况评分 0~1 分的 *RAS* 野生型转移性结直肠癌, 试验组 (FOLFOXIRI 联合帕尼单抗) 较对照组 (FOLFOXIRI) 具有更高的 ORR (85.7% 比 54.5%,  $P=0.0013$ ), 且二次切除率更高; 进一步分析发现, 肿瘤反应率与肿瘤左右半位置有关, 试验组中左右半的 ORR 分别为 90.6% 和 60.0% ( $P=0.0288$ ), 而在对照组中, 左右半 ORR 的差异无统计学意义; 此外, 在左半结直肠癌中, 试验组和对照组的 ORR 分别为 90.6% 和 60.0% ( $P=0.0039$ ), 而右半结肠癌中, 两组 ORR 的差异无统计学意义<sup>[18]</sup>。

因此, 对于 *RAS* 野生型的左半转移性结直肠癌患者, FOLFOXIRI 联合抗 EGFR 治疗可以获得更高的 ORR 和  $R_0$  切除率, 适合体力状况评分好、且亟需肿瘤退缩争取转化机会的患者<sup>[16-17,19-22]</sup>。

#### (三) 改良三药方案在新辅助治疗中的应用

1. 专家意见: 对于局部晚期 ( $cT_{3-4}$  或  $N_2$ ) 直肠癌患者, 且其 ECOG 体力状况评分 0~1 分 ( $\leq 70$  周岁) 或 0 分 (71~75 周岁), 推荐 cmFOLFOXIRI 方案作为新辅助治疗的选择, 通过强烈方案以达到肿瘤退缩的效果。

2. 疗程: 术前新辅助 cmFOLFOXIRI 方案 4~6 周期, 通过盆腔增强 MRI 评估肿瘤退缩情况, 各中心根据 MDT 讨论和经验选择后续同步放化疗治疗。

3. 说明: 新辅助治疗有助于局部肿瘤退缩以保证肿瘤  $R_0$  切除, 并减少微小转移灶以降低肿瘤复发风险, 提高保肛率改善患者生活质量<sup>[23]</sup>。高强度的 FOLFOXIRI 方案新辅助化疗有望在实现肿瘤降期、降低术后复发风险的同时, 提高手术安全性和术后生活质量。FORTUNE 研究是一项单臂二期

临床试验,旨在评估术前 cmFOLFOXIRI+选择性放疗在局部晚期直肠癌的疗效。该研究共纳入 106 例局部晚期直肠癌患者,术前应用 cmFOLFOXIRI 化疗 4~6 周期,根据退缩情况选择性放疗,病理完全缓解率(pathologic complete response, pCR)达 20.4%(21/103),肿瘤降期率(y<sub>p</sub>T<sub>0-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>)达 42.7%(44/103),总体化疗耐受性良好;cmFOLFOXIRI 化疗后共有 12 例患者进行了长程放化疗, pCR 率为 41.7%(5/12);92 例未接受长程放化疗者(包括 2 例化疗+短程放疗)的 pCR 率为 17.4%(16/92)<sup>[24]</sup>。这一研究成果被 NCCN 指南引用和采纳<sup>[25]</sup>。

美国临床肿瘤协会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)2020 年会报道了一项 mFOLFOXIRI±放疗在局部晚期直肠癌治疗的多中心三期研究(PRODIGE 23 研究)结果。该研究共入组 461 例直肠癌患者(cT<sub>3-4</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>),试验组给予 6 周期 mFOLFIRINOX 化疗后再进行长程放化疗, TME 术后进行 6 周期 mFOLFOX6(奥沙利铂+5-FU/LV)化疗;对照组仅行术前放化疗, TME 术后行 12 周期 mFOLFOX6 化疗。初步结果显示,试验组较对照组 pCR 率(27.8%比 12.1%,  $P<0.001$ )、3 年无病生存率(75.7%比 68.5%,  $P=0.034$ )和 3 年无转移生存率(78.8%比 71.7%,  $P=0.017$ )均有显著提高,两组耐受性皆良好<sup>[26]</sup>。因此, FOLFOXIRI 三药新辅助化疗+选择性同步放化疗对于局部晚期的直肠癌患者不失为一个有效且安全的治疗策略<sup>[24, 26-28]</sup>。

目前,2020 年版 NCCN 指南推荐 cT<sub>4</sub>N<sub>+</sub>的局部晚期直肠癌可考虑单纯 FOLFOXIRI 三药新辅助化疗 12~16 周后再进行放化疗<sup>[25]</sup>。暂无 FOLFOXIRI 三药方案在结肠癌新辅助治疗中的数据报道。

## 二、改良三药方案的用法与剂量

1. cmFOLFOXIRI 方案:奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注 >120 min, 第 1 天;伊立替康 150~165 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注 90 min, 第 1 天;亚叶酸 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注 120 min, 第 1 天;5-FU 2 400~2 800 mg/m<sup>2</sup> 持续静脉滴注 46~48 h;每 2 周重复。

2. 靶向药物:贝伐珠单抗 5 mg/kg, 首次静脉滴注 >90 min, 之后静脉滴注 30~60 min, 第 1 天, 每 2 周重复;西妥昔单抗 500 mg/m<sup>2</sup>, 首次静脉滴注 >120 min, 之后静脉滴注 >60 min, 第 1 天, 每 2 周重复。

由于亚洲人群对比欧洲人群耐受性较差,在我国甚至整个亚洲区域,标准 FOLFOXIRI 方案在结直肠癌的临床应用中受到限制。2012 年日本的一项一期剂量探索试验结果显示,在晚期结直肠癌日本患者中 FOLFOXIRI 的最大耐受剂量为伊立替康 165 mg/m<sup>2</sup>、奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 和 5-FU 2 400 mg/m<sup>2</sup>;FOLFOXIRI 的推荐剂量为伊立替康 150 mg/m<sup>2</sup>, 奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 2 400 mg/m<sup>2</sup><sup>[29]</sup>。在 9 例可评估患者中, ORR 可达 89%, 总体毒性安全可控。在国内,邓艳红教授团队基于中国人群特点、3 个化疗药物的作用机制特点和前期研究数据,认为铂类是剂量依赖型药物,剂量不宜调整,而 5-FU 的范围较广取低值,伊立替康的毒性部分与 5-FU 重叠,因此建议 20% 的剂量下调,形成了中国的改良三药 cmFOLFOXIRI 方案,将原方案中的伊立替康由 180 mg/m<sup>2</sup>

减少至 150~165 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 由 3 200 mg/m<sup>2</sup> 减少至 2 400~2 800 mg/m<sup>2</sup>。该中心的一项回顾性研究共纳入 113 例局部晚期和 199 例转移性结直肠癌患者,使用中国改良版 cmFOLFOXIRI + 靶向治疗(贝伐珠单抗或西妥昔单抗)方案,对其中 177 例进行了初步疗效评估,疾病控制率(disease control rate, DCR)达 93.8%, ORR 达 63.8%, 部分缓解率(partial response, PR)达 61.6%;3 级以上粒细胞缺乏、疲劳及贫血发生率分别为 22.1%、11.2% 和 8.9%, 严重不良事件(粒细胞缺乏、肠穿孔)发生率为 6.4%<sup>[30]</sup>。之后, FORTUNE 和 FOCULM 研究进一步验证了降低剂量有利于临床毒性管理<sup>[17, 24]</sup>。中国改良版 cmFOLFOXIRI 化疗方案不良反应发生率均显著低于 TRIBE、OLIVIA 等研究报告,而在有效率方面相当,因此,中国改良版 cmFOLFOXIRI 方案是适合中国人群特征的。目前, TRIBE-C(NCT04230187)研究正在进行,旨在评估针对晚期结直肠癌中国版的 cmFOLFOXIRI 联合贝伐珠单抗对比传统 mFOLFOX6 联合贝伐珠单抗是否进一步提高疗效并且安全可行,进而推动 cmFOLFOXIRI 方案在我国结直肠癌治疗领域的临床广泛应用。

## 三、不良反应管理

经剂量改良后, cmFOLFOXIRI 用于中国结直肠癌人群治疗的不良反应可控,安全性良好,其中常见的 3 级及以上不良事件主要包括中性粒细胞减少、腹泻和乏力。TRIBE-2 研究中采用 FOLFOXIRI 方案的药物剂量强度高,在不良事件方面,一线治疗期间 FOLFOXIRI 组最常见的 3~4 级不良事件是腹泻(17%)和中性粒细胞减少(50%)<sup>[6]</sup>。而采用 cmFOLFOXIRI 在我国结直肠癌人群中的 3~4 级中性粒细胞减少发生率为 42.5%, 腹泻、乏力以及恶心呕吐发生率分别仅为 2%、3.8% 和 8.5%, 较标准剂量 FOLFOXIRI 方案的不良反应发生率明显降低,患者化疗的完成率也得到有效提高<sup>[24, 30]</sup>。此外, cmFOLFOXIRI 联合靶向治疗较单纯 cmFOLFOXIRI 方案常见不良反应发生率未出现显著增高。在 FOCULM 研究中, cmFOLFOXIRI 联合西妥昔单抗相较于单纯 cmFOLFOXIRI, 除痤疮样皮疹发生率明显增高外(55.2%比 5.9%,  $P<0.001$ ), 其他不良事件发生率均未显著增高<sup>[17]</sup>。

cmFOLFOXIRI 三药联合方案在临床应用中建议初始评估患者风险,对不良反应及时识别和处理。此外,伊立替康的活性形式为 SN-38, 肝和肠内的代谢酶 UGT1A1 可醛酸化 SN-38 从而减少不良反应<sup>[31]</sup>。研究证实, UGT1A1\*28 及 UGT1A1\*6 与伊立替康导致化疗相关性腹泻及中性粒细胞减少有关<sup>[32-33]</sup>。2015 年,美国 FDA 把 UGT1A1\*28 的基因多态性作为评价伊立替康致毒风险的预测因素。亚洲人群中, UGT1A1\*28 基因突变频率较低,而 UGT1A1\*6 的突变频率更高<sup>[34]</sup>。因此,临床上可在伊立替康化疗前检测 UGT1A1, 指导用药,根据不同的基因类型可以选择药物剂量减量或者停用。

尽管剂量改良后, cmFOLFOXIRI 方案不良反应发生率可控,但仍较 FOLFOX/FOLFIRI 两药方案明显增加,治疗期间应严密关注患者不良反应。根据患者上一治疗周期给药后不良反应的严重程度分级(NCI CTCAE 第 5 版)和持续时

间进行相应药物的剂量调整,见表 1。尤其要关注乏力、中性粒细胞减少、腹泻、肠梗阻、肠穿孔等不良事件,见表 2。

四、小结

FOLFOXIRI 方案从晚期结直肠癌姑息治疗逐渐走向局部晚期直肠癌新辅助治疗,其在结直肠癌领域的应用不断向前推进,让越来越多的结直肠癌患者获益。同时,cmFOLFOXIRI 通过减少伊立替康和 5-FU 的剂量,提高了中国人群的耐受性,适合在中国人群推广使用,以期最终改善中国患者的疗效。当然,未来还需要更多的研究将

cmFOLFOXIRI 方案应用得更加精准化和个体化,既提高疗效又避免过度治疗。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**共识编审小组成员**(以姓氏汉语拼音为序)

**专家组顾问:**梁后杰(陆军军医大学附属西南医院)、林桐榆(四川省肿瘤医院)、沈琳(北京大学肿瘤医院)、汪建平(中山大学附属第六医院)、王锡山(中国医学科学院肿瘤医院)、徐瑞华(中山大学肿瘤防治中心)、于丁(湖北省肿瘤医院)、张苏展(浙江大学医学院附属第二医院)

**表 1** 中国改良版 cmFOLFOXIRI 方案常见不良反应的药物剂量调整

不良事件 <sup>a</sup>	严重程度分级	伊立替康	奥沙利铂	氟尿嘧啶
中性粒细胞减少	4 级	减量 20%	减量 20%	原剂量
发热性中性粒细胞减少	3 级或以上	减量 20%	减量 20%	原剂量
血小板减少	3 级或以上	减量 20%	减量 20%	原剂量
丙氨酸氨基转移酶	3 级或以上	减量 20%	减量 20%	原剂量
天冬氨酸氨基转移酶	3 级或以上	减量 20%	减量 20%	原剂量
血清总胆红素	3 级或以上	减量 20%	减量 20%	原剂量
腹泻	3 级	减量 20%	原剂量	减量 20%
腹泻	4 级	减量 40%	原剂量	减量 40%
口腔黏膜炎	3 级	减量 20%	原剂量	减量 20%
口腔黏膜炎	4 级	减量 20%	原剂量	减量 40%
心肌梗塞	3 级或以上	原剂量	原剂量	停药

注:<sup>a</sup>不良事件严重程度分级依据不良事件评价标准(NCI CTCAE 第 5 版);不良事件严重程度虽然未达到减量标准,但到规定下一治疗周期开始给药时间仍未符合给药标准,并反复出现两次及以上者,应针对相应药物按照上述要求减量;减量 2 次者,予以停药。本表中的原剂量指前次化疗的给药剂量,均在前次给药剂量基础上减量

**表 2** 需特别关注的不良反应的管理策略

不良反应	3 级以上发生率(%) <sup>[24,30]</sup>	推荐意见
中性粒细胞减少	22.2~42.5	治疗前评估患者骨髓造血功能,评估患者基线粒细胞水平 推荐预防性应用非格司亭(G-CSF)或沙格司亭(GM-CSF) 除骨髓抑制外,关注患者是否存在脾大、脾功能亢进情况,必要时行脾脏局部处理 出现 4 级以上不良反应需进行化疗药物剂量调整 出现粒缺性发热,需进行剂量调整,且应用抗生素抗感染治疗
腹泻	2~6	早发性腹泻:一般在用药当日出现,主要伴随表现有痉挛性腹痛,流泪、出汗、唾液增多,甚至出现低血压、头晕视力模糊等,严重者可予阿托品 0.25 mg 皮下注射,同时对症补液治疗 迟发性腹泻:剂量限制性毒性,一般在用药 24 h 后出现,发生率达 80%~90%,其中严重者占 39%。 中位发生时间为用药后第 5 天,平均持续 4 d,严重者可致死。可口服洛哌丁胺(易蒙停),首剂 4 mg,以后 2 mg,每 2 h 一次,至少 12 h,直到末次水样便后继续用药 12 h,一般用药时间不超过 48 h。若 48 h 后仍有腹泻,应立即就诊 出现 3 级以上腹泻,需进行化疗药物剂量调整
乏力	3.8~11.2	治疗前评估患者营养状况,积极调整 治疗期间加用营养支持治疗 加强健康研究
肠梗阻	2.9~4.8	治疗前评估原发肿瘤大小和梗阻风险,必要时使用缓泻剂保持排便通畅 治疗期间注意止呕药物的使用,高梗阻风险患者不推荐长效 5-羟色胺拮抗剂 发现排便困难及时处理 加强饮食指导 治疗过程中出现肠梗阻,若内科保守治疗无效,可考虑预防性造口手术
肠穿孔	2.2	治疗前评估原发肿瘤大小和穿孔风险,保持排便通畅 治疗期间一旦出现穿孔时评估手术,并予最佳支持治疗

**专家组组长:**邓艳红

**专家组副组长:**陈功、李健、邱萌、袁响林、张涛

**专家组成员:**陈功(中山大学肿瘤防治中心)、邓艳红(中山大学附属第六医院)、丁培荣(中山大学肿瘤防治中心)、方维佳(浙江大学医学院附属第一医院)、郭增清(福建省肿瘤医院)、胡晓桦(广西医科大学第一附属医院)、姜虹(同济大学附属同济医院)、金永东(四川省肿瘤医院)、李健(北京大学肿瘤医院)、李勇(广州中医药大学第二附属医院)、林曲(中山大学附属第三医院)、林榕波(福建省肿瘤医院)、马冬(广东省人民医院)、马俐君(上海交通大学医学院附属同仁医院)、邱红(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、邱萌(四川大学华西医院)、王崑(北京大学肿瘤医院)、王巍(佛山市第一人民医院)、王文玲(贵州省肿瘤医院)、王小忠(汕头市中心医院)、谢德荣(中山大学孙逸仙纪念医院)、谢琳(云南省肿瘤医院)、许瑞莲(深圳市人民医院)、杨燕(甘肃省肿瘤医院)、殷先利(湖南省肿瘤医院)、袁响林(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、袁瑛(浙江大学医学院附属第二医院)、张国平(粤北人民医院)、张红雨(中山大学附属第五医院)、张慧卿(江西省肿瘤医院)、张敬东(辽宁省肿瘤医院)、张俊(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、张涛(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、张艳桥(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)、赵赞博(北京医院)、朱梁军(江苏省肿瘤医院)、宗红(郑州大学第一附属医院)

**秘书组:**蔡月、程怡、胡华斌、张剑威

### 参 考 文 献

- [1] 郑荣寿,孙可欣,张思维,等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019,41(1):19-28. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.005.
- [2] André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020,383(23):2207-2218. DOI:10.1056/NEJMoa2017699.
- [3] Falcone A, Masi G, Allegrini G, et al. Biweekly chemotherapy with oxaliplatin, irinotecan, infusional Fluorouracil, and leucovorin: a pilot study in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2002,20(19):4006-4014. DOI:10.1200/JCO.2002.12.075.
- [4] 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):1670-1676. DOI:10.1200/JCO.2006.09.0928.
- [5] Cremolini C, Masi G, Lonardi S, 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.
- [6] Cremolini C, Antoniotti C, Rossini D, et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020,21(4):497-507. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30862-9.
- [7] 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. DOI:10.1038/sj.bjc.6603011.
- [8] Hurwitz HI, Tan BR, Reeves JA, et al. Phase II randomized trial of sequential or concurrent FOLFOXIRI - bevacizumab versus FOLFOX-bevacizumab for metastatic colorectal cancer (STEAM) [J]. *Oncologist*, 2019,24(7):921-932. DOI:10.1634/theoncologist.2018-0344.
- [9] Jolien T, Nagtegaal ID, Punt CJ. BRAF mutation in metastatic colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2009,361(1):98. DOI:10.1056/NEJMc0904160.
- [10] Yokota T, Ura T, Shibata N, et al. BRAF mutation is a powerful prognostic factor in advanced and recurrent colorectal cancer [J]. *Br J Cancer*, 2011,104(5):856-862. DOI:10.1038/bjc.2011.19.
- [11] Richman SD, Seymour MT, Philip C, et al. KRAS and BRAF mutations in advanced colorectal cancer are associated with poor prognosis but do not preclude benefit from oxaliplatin or irinotecan: results from the MRC FOCUS trial [J]. *J Clin Oncol*, 2009,27(35):5931-5937. DOI:10.1200/JCO.2009.22.4295.
- [12] 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.
- [13] Zarour L, Anand S, Billingsley K, et al. Colorectal cancer liver metastasis: evolving paradigms and future directions [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2017,20,3(2):163-173. DOI:10.1016/j.jcmgh.2017.01.006.
- [14] Ychou M, Rivoire M, Thezenas S, et al. A randomized phase II trial of three intensified chemotherapy regimens in first-line treatment of colorectal cancer patients with initially unresectable or not optimally resectable liver metastases. The METHEP trial [J]. *Ann Surg Oncol*, 2013,20(13):4289-4297. DOI:10.1245/s10434-013-3217-x.
- [15] Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX - 6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial [J]. *Ann Oncol*, 2015,26(4):702-708. DOI:10.1093/annonc/mdu580.
- [16] Garufi C, Torsello A, Tumolo S, et al. Cetuximab plus

- chromomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin as neoadjuvant chemotherapy in colorectal liver metastases: POCHER trial [J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(10): 1542-1547. DOI:10.1038/sj.bjc.6605940.
- [17] Hu H, Wang K, Huang M, et al. Modified FOLFOXIRI with or without cetuximab as conversion therapy in patients with RAS/BRAF wild-type unresectable liver metastases colorectal cancer: the FOCULM multicenter phase II trial [J]. *Oncologist*, 2020, 26(1): e90-e98. DOI:10.1634/theoncologist.2020-0563.
- [18] Modest DP, Martens UM, Riera - Knorrnschild J, et al. FOLFOXIRI plus panitumumab as first-line treatment of RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the randomized, open-label, phase II VOLFI study (AIO KRK0109) [J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(35):3401-3411. DOI:10.1200/JCO.19.01340.
- [19] Ji JH, Park SH, Lee J, et al. Prospective phase II study of neoadjuvant FOLFOX6 plus cetuximab in patients with colorectal cancer and unresectable liver-only metastasis [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 72(1): 223-230. DOI:10.1007/s00280-013-2190-1.
- [20] 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.
- [21] Ye LC, Liu TS, Ren L, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(16):1931-1938. DOI:10.1200/jco.2012.44.8308.
- [22] Carrato A, Abad A, Massuti B, et al. First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: a randomised, phase II trial (PLANET-TTD) [J]. *Eur J Cancer*, 2017, 81: 191-202. DOI:10.1016/j.ejca.2017.04.024.
- [23] Rodel C, Liersch T, Becker H, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(7): 679-687. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70187-0.
- [24] Zhang J, Huang M, Cai Y, et al. Neoadjuvant chemotherapy with mFOLFOXIRI without routine use of radiotherapy for locally advanced rectal cancer [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2019, 18(4):238-244. DOI:10.1016/j.clcc.2019.07.001.
- [25] Benson AB, Venook AP, Al - Hawary MM, et al. NCCN Guidelines Insights: Rectal Cancer, Version 6.2020 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(7): 806-815. DOI:10.6004/jnccn.2020.0032.
- [26] Conroy T, Lamfichekh N, Etienne PL, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38:4007. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.4007.
- [27] Rouanet P, Rullier E, Lelong B, et al. Tailored treatment strategy for locally advanced rectal carcinoma: five-year results of the French phase II, randomized, multicenter GRECCAR4 trial [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15): 653-663. DOI:10.1097/JCO.0000000000000849.
- [28] Masi G, Vivaldi C, Fornaro L, et al. Total neoadjuvant approach with FOLFOXIRI plus bevacizumab followed by chemoradiotherapy plus bevacizumab in locally advanced rectal cancer: the TRUST trial [J]. *Eur J Cancer*, 2019, 110: 32-41. DOI:10.1016/j.ejca.2019.01.006.
- [29] Sunakawa Y, Fujita K, Ichikawa W, et al. A phase I study of infusional 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and irinotecan in Japanese patients with advanced colorectal cancer who harbor UGT1A1\*1/\*1, \*1/\*6 or \*1/\*28 [J]. *Oncology*, 2012, 82(4): 242-248. DOI:10.1159/000337225.
- [30] 蔡月, 邓儒, 胡华斌, 等. 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 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, 21(9): 1045-1050. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.09.013.
- [31] Hahn KK, Wolff JJ, Kolesar JM. Pharmacogenetics and irinotecan therapy [J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2006, 63(22): 2211-2217. DOI:10.2146/ajhp060155.
- [32] Minami H, Sai K, Saeki M, et al. Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese: roles of UGT1A1\*6 and \*28 [J]. *Pharmacogenet Genomics*, 2007, 17(7):497-504. DOI:10.1097/FPC.0b013e328014341f.
- [33] Martinez-Balibrea E, Abad A, Martínez-Cardús A, et al. UGT1A and TYMS genetic variants predict toxicity and response of colorectal cancer patients treated with first-line irinotecan and fluorouracil combination therapy [J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(4): 581-589. DOI:10.1038/sj.bjc.6605776.
- [34] Desai AA, Innocenti F, Ratain MJ. Pharmacogenomics: road to anticancer therapeutics nirvana? [J]. *Oncogene*, 2003, 22(42): 6621-6628. DOI:10.1038/sj.onc.1206958.