

厄洛替尼治疗晚期结肠癌1例报告

王哲海 韩晓 刘琳

山东省肿瘤医院内科, 山东 济南 250117

〔关键词〕 晚期结肠癌; 化疗; 厄洛替尼

中图分类号: R735.3⁵; R730.53 文献标识码: A 文章编号: 1007-3639(2010)05-0559-02

以表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 为靶点的小分子酪氨酸激酶抑制剂厄洛替尼主要用于晚期非小细胞肺癌的治疗, 其在治疗晚期结直肠癌则少有报告。本科室采用厄洛替尼治疗了1例多线方案失败的晚期结肠癌患者取得了较好疗效, 现报告如下。

1 病例报道

患者, 女性, 43岁。2006年12月突发右下腹痛, 于本院就诊。CT检查示右侧卵巢囊肿破裂, 遂行急诊手术。术中检查发现: 右侧卵巢肿瘤扭转、破裂, 大网膜、乙状结肠和直肠前壁等多处发现肿瘤。对患者行全子宫、双附件、阑尾、部分大网膜、乙状结肠肿瘤、直肠前壁转移瘤切除术, 并行乙状结肠腹壁造口。术后病理诊断结果显示, 乙状结肠呈溃疡型中分化腺癌, 侵达浆膜并有双侧卵巢、直肠前壁、大网膜和肠系膜淋巴结 (11/11) 转移。2007年1月收住于本科室, CT复查发现肝转移和腹腔淋巴结转移。给予FOLFOX (醛氢叶酸、氟尿嘧啶和奥沙利铂) 方案共6个周期后, 疗效为部分缓解。自2007年5月起, 先后5次接受肝脏介入治疗, CT显示肝转移灶较化疗后变化不显著。随后再行FOLFOX方案化疗4个周期, 患者病情进展; 遂改用FOLFIRI (醛氢叶酸、5-FU和伊立替康) 方案联合血管内皮抑素 (恩度) 化疗5个周期。2008年4月CT检查结果显示肝脏内病灶增大, 即改用多西他赛联合长春瑞滨化疗2个周期, CT检查发现肝脏内病灶略好转, 腹腔淋巴结稳定。2008年10月CT检查发现肝转移病灶及腹腔淋巴结增大, 并且出现心包周围、纵隔、左腋窝和左颈部淋巴结肿大, 再次给予多西他赛联合长春瑞滨方案化疗2个周期无效, 肝区疼痛剧烈。2008年11月开始口服厄洛替尼, 每天150 mg。用药7 d后肝区疼痛明显减轻, 左颈部肿大淋巴结显著缩小。采用PCR法分别从肿瘤组织样品中扩增获得EGFR和K-ras基因片段, 经测序后, 结果显示, EGFR及K-ras基因均为野生型。服用2个月后肝区疼痛消失。2009年1月CT复查结果显示, 肝转移病灶及以往淋巴结转移灶均显著好转 (图1, 2), 整个用药期间仅出现轻度面部皮疹。2009年3月患者再次出现纳差、消瘦, 并

出现肝区疼痛的症状, CT检查结果显示肝及淋巴结转移灶进展。给以吉西他滨联合5-FU持续泵入化疗2个周期后肿瘤略有缩小, 症状减轻, 继续化疗3个周期, 病情恶化, 于2009年8月死亡。患者自首次化疗开始共存活32个月, 其中厄洛替尼治疗后肿瘤无进展生存时间 (progression-free survival, PFS) 近5个月。

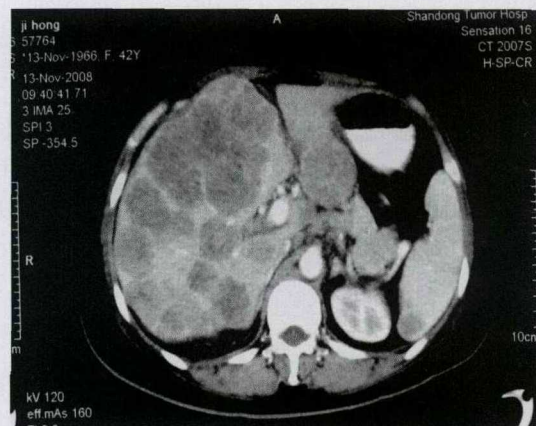


图1 口服厄洛替尼之前的肝脏转移灶CT图片

Fig. 1 Liver metastatic lesion of colon cancer prior erlotinib treatment by CT scanning

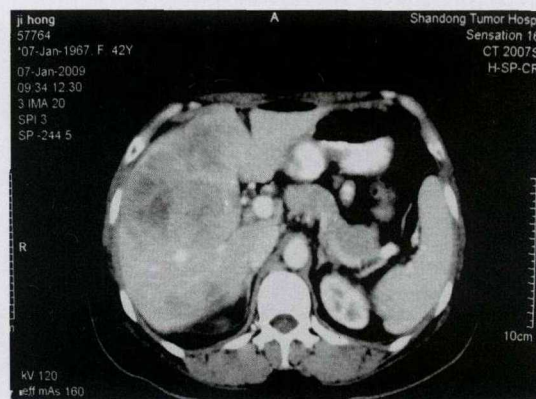


图2 口服厄洛替尼后2个月的肝脏转移灶CT图片

Fig. 2 Liver metastatic lesion of colon cancer by CT scanning after treated with erlotinib for 2 months

2 讨 论

目前临床用于晚期结直肠癌的靶向药物主要有两类:一类是以EGFR为靶点的单克隆抗体,如西妥昔单抗;另一类则是以肿瘤血管为靶点的药物,如贝伐单抗和血管内皮抑素。而以EGFR为靶点的小分子化合物如厄洛替尼和吉非替尼等,主要用于非小细胞肺癌的治疗。研究表明,65%~70%的结直肠肿瘤组织中EGFR过表达,EGFR信号途径和晚期结直肠癌的进展和转移有一定关系^[1]。厄洛替尼在晚期结直肠癌治疗中的研究较少,I期临床试验显示单药有效率仅为11%^[2];与卡培他滨、FOLFOX及FOLFIRI方案等细胞毒化疗联合应用的研究也未能获得满意结果^[3-5]。因此厄洛替尼在晚期结直肠癌治疗中的意义尚不明确。

分子标志物是预测分子靶向药物治疗是否可能有效的重要因素,目前主要包括对EGFR表达以及K-ras基因的突变状况的测定。研究显示,野生型K-ras基因可作为西妥昔单抗治疗晚期结直肠癌可能有效的预测标志,而突变型EGFR基因可作为小分子酪氨酸激酶抑制剂治疗晚期非小细胞肺癌可能有效的预测标志^[6]。

尽管对本例患者采用PCR技术测定肿瘤组织样本未发现EGFR及K-ras基因发生突变,但在多程、多种化疗方案治疗无效,患者拒绝接受西妥昔单抗的情况下试用厄洛替尼单药治疗,仍然获得部分缓解,PFS近5个月。

【参 考 文 献】

- [1] Abdelall HS, Mishriky AM, Mohamed FA, et al. Epidermal growth factor receptor in colorectal carcinoma: correlation with clinical pathological prognostic factors [J]. *Colorectal Dis*, 2008, 10(2): 170-178.
- [2] Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, et al. Phase I and pharmacologic study of OSI2774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies [J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(13): 3267-3279.
- [3] Hanauske AR, Cassidy J, Sastre J, et al. Phase I b dose-escalation trial of erlotinib in combination with infusional 5-fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in patients with advanced solid tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(2): 523-531.
- [4] Van Cutsem E, Verslype C, Beale P, et al. A phase I b dose-escalation study of erlotinib, capecitabine and oxaliplatin in metastatic colorectal cancer patients [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(2): 332-329.
- [5] Messersmith WA, Laheru DA, Senzer NN, et al. Phase I trial of irinotecan, infusional 5-fluorouracil, and leucovorin (FOLFIRI) with erlotinib: early termination due to increased toxicity [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10(19): 6522-6527.
- [6] Braun MS, Richman SD, Quirke P, et al. Predictive biomarkers of chemotherapy efficacy in colorectal cancer: Results from the UK MRC FOCUS trial [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(16): 2690-2698.

(收稿日期: 2009-09-21 修回日期: 2010-04-09)