مقایسه تأثیر شیمی‌درمانی استاندارد و اثر ترکیبی آن با Cetuximab بر میزان بقاء در مبتلایان به سرطان پیشرفته کولون

*دکتر سید محسن رضوی[I]

دکتر مهدیه رضایی سلیم[II]

دکتر حمید عطاریان[III]

دکتر جهانگیر رفعت[IV]

دکتر سیدمحمدرضا مرتضوی‌زاده[V]

امیر شیرعلی[VI]

دکتر احسان شریفی‌پور[VII]

چکیده

زمینه و هدف: در سال‌های اخیر تحول ایجاد شده در شناخت بیولوژی مولکولی سلول تومورال و کشف اهمیت رسپتور رشد سلولی در رشد و گسترش خیلی از تومورهای توپر از جمله سرطان کولورکتال و غیر سلول کوچک ریه، استفاده از داروهایی که مستقیماً این گیرنده را مورد هدف قرار می‌دهند رایج شده است. یکی از این داروها cetuximab یا Erbitux است یک منوکلونال آنتی‌بادی از نوع IgG۱ که برعلیه رسپتور رشد سلولی یا Epidermal growth factor عمل می‌کند و یکی از پیشرفت‌های اخیر در درمان سرطان کولورکتال پیشرفته تلقی می‌شد. هدف از این مطالعه مقایسه تأثیر شیمی‌درمانی استاندارد و ترکیب شیمی‌درمانی استانداردبا Cetuximab بر میزان بقاء در مبتلایان به سرطان پیشرفته کولون است. مطالعه در زمانی انجام شد که موتاسیون k-ras به عنوان یک عامل تعیین‌کننده درمان مطرح نشده بود.

روش بررسی: در این مطالعه نیمه تجربی ۹۱ بیمار ۲۰ تا ۸۰ سال, با سرطان پیشرفته عودکننده کولون مورد بررسی قرارگرفتند. از این تعداد ٤٧ بیمار به طور تصادفی تحت درمان باکموتراپی استاندارد رایج و٤٤ بیمار تحت کموتراپی و Cetuximab قرار گرفتند. درمان تا زمان بروز عوارض پیشرفته، اتمام دوره درمان و یا مرگ بیمار ادامه یافت و بدین ترتیب مدت بقاء در دو گروه درمانی با هم مقایسه شدند.

پس از جمع‌آوری داده‌ها، یافته‌ها در قالب جداول آماری، نمودار و شاخص‌های عددی ارائه شد. برای بررسی زمان بقاء بیماران از جدول کاپلان مایر، برای مقایسه طول زمان بقاء در دو گروه از آزمون‌های لگ مار (Logmar) و بریسلو (Breslow) و همچنین از آزمون مجذور کای و تست دقیق فیشر برای مقایسه تعداد مرگ در هر گروه استفاده شد. سطح معنی‌داری ٥٪ در نظر گرفته شد و کلیه آنالیزها در محیط نرم‌افزار SPSS V.15.0 انجام شدند.

یافته‌ها: جمعاً ۹۱ بیمار مبتلا به سرطان پیشرفته کولون بادامنه سنی بین ٧٦-٢٠ سال و ٦٠٪ < kf در فاصله زمانی بین تیرماه ۱۳۸۳ وآبان ماه ۱۳۸٦ مورد بررسی قرار گرفتند. از این تعداد ٤٤ بیمار (٤٨٪) درمان ترکیبی و ٤٧ بیمار (٥٢٪) درمان استاندارد دریافت کردند.

از ٤٧ بیماری که درمان استاندارد گرفتند ۱۸ نفر (۳۸/۳٪)و در روش ترکیبی، ۱۳ نفر (۲۹/٥٪) تا پایان مطالعه فوت کردند. متوسط طول عمر در بین بیمارانی که روش درمانی استاندارد گرفتند ۲۰±۲۳٦ روز و متوسط طول عمر در بین بیمارانی که روش درمانی ترکیبی گرفتند ۲۷±۳۰۱ روز بود. آزمون آماری اختلاف معنی‌داری را بین متوسط زمان بقاء بیماران نشان نداد (p=۰/۲۰۱۱)

نتیجه‌گیری: با وجود اینکه Cetuximab باعث بهبود میزان پاسخ و پیشرفت بیماری می‌شود، ولی با توجه به نتایج مطالعه موجودبه نظر نمی‌رسد به کارگیری مونوکلونال آنتی‌بادی در بیماران مبتلا به مراحل انتهایی سرطان کولورکتال موجب افزایش میزان بقاء گردد، جز اینکه تعیین‌کننده‌های دیگری در انتخاب بیماران وارد شود.

کلیدواژه‌ها: ۱- مونوکلونال آنتی‌بادی ۲- سرطان کولون ۳- بقاء

تاریخ دریافت: ۸۷/۴/۱۵، تاریخ پذیرش: ۸۷/۱۱/۱۲

مقدمه

سرطان کولورکتال (Colorectal Cancer - CRC) همچنان یکی از شایع‌ترین انواع تومورهای سرطانی و علل منتهی به مرگ ناشی از سرطان در تمام جهان محسوب می‌شود؛[1] به طوری که دومین علت شایع مرگ

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان‌نامه دکتر مهدیه رضایی سلیم جهت دریافت درجه دکترای تخصصی داخلی به راهنمایی دکتر محسن رضوی، سال ۱۳۸٦.

I) استادیار و فوق تخصص خون و انکولوژی، تقاطع بزرگراه شهید همت و چمران، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی ایران، تهران، ایران (* مولف مسؤول)

II) دستیار بیماری‌های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی ایران، تهران، ایران

III) دانشیار و فوق تخصص خون و انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران

IV) دانشیار و فوق تخصص خون و انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تهران، تهران، ایران

V) استادیار و فوق تخصص خون و انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی یزد، یزد، ایران

VI) دانشجوی پزشکی، عضو کمیته پژوهشی دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی ایران، تهران، ایران

VII) پزشک عمومی، عضو کمیته پژوهشی دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی ایران، تهران، ایران

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-07]

مرتبط با سرطان در میان زنان و مردان کشورهای پیشرفته جهان می‌باشد.[۲] پیشرفت‌های اخیر در رویکردهای شیمی‌درمانی، جراحی و رادیوتراپی، باعث بهبود بقای بیماران دارای بیماری پیشرفته شده است.[۱] شروع بیماری متاستاتیک با پیامد ناخوشایندی برای اکثر بیماران همراه است.[۳] علی‌رغم پیشرفت‌های اخیر در درمان بیماران دارای متاستاز، پیش آگهی آنان همچنان ضعیف می‌باشد. البته درمان این بیماران در ۵ سال اخیر به طور قابل ملاحظه‌ای دستخوش تغییر و تحول شده و باعث افزایش شانس بقای آن‌ها گشته است. فاکتورهای زیادی در این پیشرفت دخیل بوده‌اند، که پیدایش داروهای جدید یکی از این عوامل می‌باشد.[۱]

تا اواسط ۱۹۹۰ میلادی تنها داروی در دسترس (آن هم با فعالیت محدود) برای درمان سرطان کولورکتال متاستاتیک (Metastatic Colorectal Cancer -MCRC)، داروی 5-fluorouracil (5FU) بود. معرفی دو داروی جدید سیتوتوکسیک Irinotecan و Oxaliplatin همراه با استفاده از 5FU سبب پیشرفت قابل ملاحظه‌ای در درمان MCRC شده است.[۱] Irinotecan یک ترکیب نیمه سنتتیک است که توپوایزومراز I را مهار می‌کند و Oxaliplatin یک ترکیب پلاتینیوم نسل سوم می‌باشد.هر دو دارو به طور وسیعی در همراهی با 5FU و Leucovorin به عنوان خط اول درمان برای سرطان کولورکتال پیشرفته محسوب می‌شوند.[۴] متوسط امید به زندگی از ٦ ماه (در صورت عدم استفاده از هیچ نوع درمان) به ۱۲-۱۰ ماه در صورت استفاده از 5FU به تنهایی یا همراه با Leucovorin در این بیماران افزایش یافت. این در حالی است که متوسط بقاء در صورت استفاده هر کدام از Irinotecan و Oxaliplatin که به رژیم بر پایه 5FU اضافه شود به ۱۹-۱٤ ماه می‌رسد.[۱]

مطالعات اخیر بر درمان‌هایی توجه دارند که بتوانند به طور انتخابی مسیرهای حیاتی بر رشد و نمو تومورهای سرطانی را مورد هدف قرار دهند.[۵] در همین راستا پیشرفت‌ها و پژوهش‌های کلینیکی که به تازگی صورت گرفته، به طور ویژه‌ای بر ارزیابی اثر بخشی «مونوکلونال آنتی‌بادی‌ها» (که به صورت انتخابی رسپتورهای مؤثر در ایجاد یا پیشرفت سرطان را مورد هدف قرار می‌دهند) تمرکز داشته است.[۳]

سی سال بعد از کشف مونوکلونال آنتی‌بادی‌ها به وسیله Kohler و Milstein، دانشمندان توانسته‌اند با این آنتی‌بادی‌ها به درجات درمانی و کاربردهای گسترده‌ای در سرطان دست یابند؛[٦] به طوری که بعد از کاربردImatinib در درمان لوسمی میلوئید مزمن، این درمان‌های بیولوژیک سبب پیدایش امیدواری در بهبود بقای بیماران دچار بسیاری از سرطان‌ها، شده است.

در کنفرانس American Society of Clinical Oncology (ASCO) در سال ۲۰۰۳، اطلاعات به دست آمده از کارآزمایی‌های بالینی نقش پررنگی را برای «Cetuximab» و «Bevacizumab» در بهبود بقای سرطان متاستاتیک کولورکتال گزارش کرد.[۷]

رویکردهای درمانی جدید، رسپتور فاکتور رشد اپی درمی (Epidermal Growth Factor Receptor –EGFR) را مورد هدف قرار داده‌اند؛ چون در اغلب تومورها، EGFR حالت جهش یافته و بیش بروز یافته پیدا می‌کند و سبب القاء تکثیر و تزاید، آنژیوژنز، تهاجم و متاستاز دور دست تومور می‌شود.[۸و۹] مهار مسیر انتقال پیام EGFR در خارج سلول به وسیله آنتی‌بادی‌های اختصاصی صورت می‌گیرد.[۱۰] Cetuximab پیشرفته‌ترین مونوکلونال آنتی‌بادی ضد EGFR در مسیر تکامل درمانی می‌باشد.[۱۱] این دارو یک مونوکلونال آنتی‌بادی است که به زنجیره خارج سلولی گیرنده فاکتور رشد اپی‌درمی (EGFR) متصل می‌شود و نشان داده شده است که برای درمان سرطان کولورکتال متاستاتیک، بعد از شکست درمان‌های استاندارد مؤثر می‌باشد.[۷] همچنین این دارو می‌تواند در ترکیب با شیمی‌درمانی برای بهبود بقاء در این

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-07]

بیماران استفاده شود.[۲]

هدف از این مطالعه بررسی تأثیر شیمی‌درمانی حاوی 5FU و Oxaliplatin در مقایسه با تأثیر Cetuximab اضافه شده به همین رژیم، در بقای بیماران دچار سرطان پیشرفته کولورکتال است.

روش بررسی

در این مطالعه که به صورت کارآزمایی بالینی صورت گرفت، بیماران ۲۰ تا ۸۰ ساله مبتلا به سرطان کولون پیشرفته که به درمان‌های رایج پاسخ نداده بودند و یا بیمارانی که دچار عود سرطان شده بودند از تیرماه ۱۳۸۳ تا آبان ۱۳۸٦ وارد مطالعه گشتند. بیماران مبتلا به سرطان کولون بر اساس پاتولوژی انجام شده مبتلا به سرطان کولون دوک C یا D (با توجه به معیار دوک)بودند و یا بیمارانی که پس از بهبودی قبلی دچار عود سرطان کولون شده بودند ومعیارهای زیر را داشتند، وارد مطالعه شدند:۱)در CBC قبل از شروع درمان هموگلوبین بیشتر از ۹gr/dl،نوتروفیل بیشتر از ۱۵۰۰در میلی‌متر مکعب، پلاکت بالاتر از صدهزار در میلی‌متر مکعب، ۲) میزان نمره وضعیت عملکردی (Karnofsky performance status) آن‌ها بالاتر از ٦۰٪ و ۳)در بررسی کارکرد کلیوی و کبدی Cr کمتر از ۱/۵ برابر نرمال، بیلی روبین کمتر از ۱/۵ برابر نرمال، AST و ALT کمتر از۵ برابر نرمال.

سپس بیماران به طور تصادفی به دو گروه با رژیم‌های درمانی زیر تقسیم شدند.

گروه ۱: تحت درمان رژیم استاندارد کموتراپی Folfox4 به صورت:

Oxaliplatin 85 mg/m^2 over 2 hr/day one Leucovorin 200 mg/m^2/day one and two 5FU bolus 400 mg/m^2 5FU 600 mg/m^2 infusion over 22hr/day one and two

گروه دوم علاوه بر رژیم استاندارد ذکر شده، تحت درمان با Cetuximab ٤۰۰ mg/m^2 دوز اولیه و سپس درمان هفتگی ۲۵۰ mg/m^2 قرار گرفتند.

بیماران تا زمان بروز عوارض پیشرفته بیماری، بروز عوارض توکسیک یا فوت تحت درمان فوق قرار گرفتند و بقای بیماران دو گروه مقایسه شد.

وضعیت بیماری بعد از شروع درمان بدین صورت تعریف گردید (طبق معیار WHO):[٤] پاسخ کامل (Complete response) به معنی ناپدید شدن کامل تمام ضایعات قابل اندازه‌گیری، پاسخ نسبی (Partial response) به معنی کاهش دوبعدی در ضایعات قابل اندازه‌گیری به صورت کم شدن حداقل ۵۰٪ از مجموع بزرگ‌ترین اقطار عمود بر هم و عدم پیشرفت در سایر ضایعات، بدون پیدایش ضایعات جدید، وضعیت ثابت (Stable disease) به صورت کاهش کمتر از ۵۰٪ در حجم تومور یا افزایش کمتر از ۲۵٪ در حجم یک یا چند ضایعه قابل اندازه‌گیری، بدون پیدایش هیچ ضایعه جدیدی، بیماری پیشرونده (Progressive disease) به صورت یک افزایش حداقل ۲۵ درصدی در ضایعه قابل اندازه‌گیری و پیدایش ضایعات جدید.

اطلاعات آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS V.15 مورد آنالیز قرار گرفت. در آنالیز بقاء از آزمون‌های کاپلان مایر، Lagmar و Breslow استفاده شد.

از بیماران رضایت‌نامه جهت شرکت در مطالعه اخذ شده و عوارض درمان توضیح داده شد. بیماران در صورت خواست شخصی اختیار خروج از مطالعه را داشتند.

یافته‌ها

در این مطالعه ۹۱ بیمار مبتلا به سرطان پیشرفته کولون که واجد شرایط بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. از این تعداد ٤٤ بیمار (٤۸٪) درمان ترکیبی و ٤۷ بیمار

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-07]

(٥٢٪) درمان استاندارد دریافت کردند. از بیماران بررسی شده، ٣٥ بیمار (٣٨/٤٦٪) مونث و ٥٦ بیمار (٦١/٥٣٪) مذکر بودند.

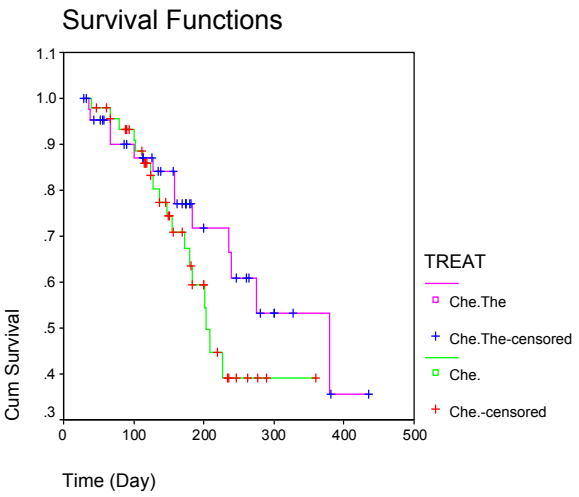
از ٤٤ بیماری که تحت درمان ترکیبی قرار گرفتند، ١٨ بیمار (٤٠/٩٪) مونث و ٢٦ بیمار (٥٩/١٪) مذکر بودند. دامنه سنی بیماران ٢٠ تا ٧٦ سال بود. در طول مدت مطالعه ١٣ بیمار (٢٩/٥٪) فوت و ٣١ بیمار (٧١/٥٪) تا پایان مطالعه زنده ماندند. متوسط طول عمر در بین بیمارانی که روش درمانی ترکیبی گرفتند ٢٧±٣٠١ روز بود.

از ٤٧ بیمار تحت درمان استاندارد ١٧ بیمار (٣٦/٢٪) مونث و ٣٠ بیمار (٦٣/٨٪) مذکر بودند. دامنه سنی این گروه از بیماران بین ٣٥ تا ٧٣ سال بود. در طول مدت مطالعه ١٨ بیمار (٣٨/٣٪) فوت و ٢٩بیمار (٦١/٧٪) تا پایان مطالعه در این گروه زنده ماندند. متوسط طول عمر در بین بیمارانی که روش درمانی استاندارد گرفتند ٢٠±٢٣٦ روز بود (جدول شماره ١).

جدول شماره ١– شاخص‌های عددی بقاء بیماران مبتلا به سرطان کولون

	Mean±SD	Median±SD	Total	Censored	Events
بقاء بیماران در روش ترکیبی	٢٧±٣٠١	٩٠±٣٨٠	٤٤	٣١ (٧٠/٥٪)	١٣
بقاء بیماران در روش استاندارد	٢٠±٢٣٦	١٦٩±٢٠٤	٤٧	٢٩ (٦١/٧٪)	١٨
جمع			٩١	٦٠ (٦٥/٩٪)	٣١

از ٤٧ بیماری که درمان استاندارد گرفتند ١٨ نفر (٣٨/٣٪) و در روش ترکیبی ١٣ نفر (٢٩/٥٪) تا پایان مطالعه فوت کردند. آزمون آماری اختلاف معنی‌داری را بین متوسط زمان بقاء بیماران نشان نداد (p=٠/٢) (نمودار شماره ١).



نمودار شماره ١– نمودار بقا ء بیماران مبتلا به سرطان کولون به تفکیک دو روش درمانی

میانگین طول عمر در گروه شیمی‌درمانی ٢٧±٢٣٦ روز و در گروه شیمی‌درمانی و ایمیون تراپی ٢٧±٣٠٦ روز بود. آزمون آماری اختلاف معنی‌داری را بین متوسط طول عمر در بین دو گروه مورد مطالعه نشان نداد (p=٠/٢٠١١)

وضعیت پس از درمان در کل بیماران بدین شرح بود: پاسخ کامل (Complete Remission) در ٩ بیمار (٩/٩٪)، پاسخ نسبی (Partial Remission) در ١٦ بیمار (١٧/٦٪)، پیشرفت بیماری (Progressive Disease) در ٢١ بیمار (٢٣/١٪)، وضعیت ثابت (Stable Disease) در ١٤ نفر (١٥/٤٪) و مرگ در ٣١ بیمار (٣٤/١٪) مشاهده شد (جدول شماره ٢)

جدول شماره ٢– مقایسه وضعیت بیماری در گروه‌های درمانی

	PD	SD	CR	PR	Passed away
کل بیماران	٢١ (٢٣/١٧٪)	١٤ (١٥/٤٪)	٩ (٩/٩٪)	١٦ (١٧/٦٪)	٣١ (٣٤/١٥٪)
گروه استاندارد	١١ (٢٣/٤٪)	٨ (١٧/٠٢٪)	٣ (٦/٣٨٪)	٧ (١٤/٨٩٪)	١٨ (٣٨/٢٩٪)
گروه ترکیبی	١٠ (٢٢/٧٪)	٦ (١٣/٦٣٪)	٦ (١٣/٦٣٪)	٩ (٢٠/٤٥٪)	١٣ (٢٩/٥٤٪)

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-07]

متوسط طول عمر در بیمارانی که در Stage C بودند ۱۸۹/۶۱ روز (SD=۷۳/۸۹) و در بیمارانی که در Stage D بودند، ۱۸۴/۸۵ روز (SD= ۸۹/۴۸) بود. در Stage C ۶ مورد مرگ (۲۶/۱٪) و در Stage D، ۲۵ مورد مرگ (۳۶/۸٪) مشاهده شد (جدول شماره ۳).

جدول شماره ۳- مقایسه وضعیت بیماری به تفکیک مراحل بیماری

	PD	SD	CR	PR	Pass away
C (۲۳)	۵ (۲۱/۷۳٪)	۶ (۲۶/۰۸٪)	۲ (۸/۶۹٪)	۴ (۱۷/۳۹٪)	۶ (۲۶/۰۸٪)
D (۶۸)	۱۶ (۲۳/۵۲٪)	۸ (۱۱/۷۶٪)	۷ (۱۰/۲۹٪)	۱۲ (۱۷/۶۴٪)	۲۵ (۳۶/۷۶٪)

بحث

در سال‌های اخیر استفاده از داروهای منوکلونال آنتی‌بادی در انکولوژی بسیار گسترش یافته است.[۶] چندین مونوکلونال آنتی‌بادی که هدف‌های مولکولی را نشانه گرفته‌اند برای درمان سرطان کولون پیشرفته بوجود آمده‌اند. Cetuximab هم به تنهائی و هم در همراهی با شیمی‌درمانی بدین منظور به کار گرفته می‌شود.[۴]

در این کارآزمایی بالینی، «شیمی‌درمانی استاندارد تنها» با «رژیم ترکیبی Cetuximab و شیمی‌درمانی استاندارد» مقایسه گردید. بیشتر بیماران در مرحله پیشرفته بیماری Stage D بودند. Cunningham و همکارانش در سال ۲۰۰۴ در مطالعه‌ای که جهت مقایسه درمان منوتراپی Cetuximab در مقایسه با درمان ترکیبی و شیمی‌درمانی در بیماران سرطان کولون متاستاتیک انجام دادند، متوسط زمان بقاء را در گروه منوتراپی ۲۰۷ روز و در گروه ترکیبی ۲۵۸ روز اعلام کردند، که تفاوت معنی‌داری میان ۲ گروه به دست نیامد.[۴]

در مطالعه دیگری که توسط Saltz و همکاران گزارش شد بیماران دچار سرطان کولورکتال مقاوم به درمان، تحت درمان با Cetuximab قرار گرفتند که متوسط بقاء آنان ۱۹۲روز بود.[۱۲] همچنین در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۸ از سوی Sobrero و همکاران منتشر شد، میزان بقای کلی در بیماران دچار سرطان کولورکتال متاستاتیک در گروه دریافت‌کننده Cetuximab/Irinotecan ۳۲۱ روز و در گروه دریافت‌کننده Irinotecan به تنهائی ۳۰۰ روز بود.[۱۳] در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۶ توسط Lenz و همکاران گزارش گردید، میزان متوسط بقاء در بیماران دچار سرطان متاستاتیک کولورکتال مقاوم به درمان ۱۹۸ روز پس از درمان مونو تراپی با Cetuximab بود.[۱۴]

در مطالعه حاضر متوسط زمان بقاء در بیماران تحت رژیم ترکیبی ۲۷±۳۰۱ روز و در بیماران تحت منوتراپی ۲۰±۲۳۶ روز بود، که تفاوت معنی‌داری میان دو گروه مشاهده نشد. در مطالعه حاضر ۱۸ نفر (۳۸/۳٪) در گروه منوتراپی و ۱۳ نفر (۲۹/۵٪) در گروه ترکیبی فوت کردند، که در گروه منوتراپی میزان مرگ بیشتر بود. البته تفاوت مشاهده شده از نظر آماری معنی‌دار نبود. در مطالعه Cunningham و همکاران (۶۵/۳٪) از کل بیماران دچار مرگ شدند که در گروه ترکیبی ۱۴۰ نفر (۶۴/۲۲٪) و در گروه منوتراپی ۷۵ از ۱۱۱ نفر (۶۷/۵۶٪) فوت شدند.[۴]

در مطالعه Cunningham پاسخ درمانی کامل در هیچ بیماری مشاهده نشد؛ پاسخ نسبی در ۲۲/۹٪ بیماران گروه درمان ترکیبی و ۱۰/۸٪ بیماران گروه منوتراپی یا Cetuximab یافت شد. همچنین در این مطالعه پیشرفت بیماری در ۳۱/۲٪ بیماران گروه درمان ترکیبی و ۵۲/۲٪ بیماران گروه منوتراپی دیده شد. همچنین وضعیت ثابت بیماری در ۳۲/۶٪ بیماران گروه ترکیبی و ۲۱/۶٪ بیماران گروه منوتراپی یافت شد.[۴] در مطالعه سال ۲۰۰۷ Saltz و همکاران بر روی بیماران دچار سرطان کولورکتال پیشرفته پاسخ نسبی، وضعیت ثابت بیماری و پیشرفت

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-07]

بیماری به ترتیب در ۳۵٪، ۴۳٪، ۱۸٪ بیماران گروه Irinotecan/Bevacizumab/ Cetuximab و در ۲۳٪، ۵۴٪ و ۱۷٪ بیماران تحت درمان گروه Bevacizumab/Cetuximab دیده شد.[۱۵] همچنین در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۳ از سوی Rothenberg و همکاران انجام شد، رژیم Folfox4 در مقایسه با رژیم دیگری در میان ۴۳۶ بیمار مبتلا به سرطان پیشرفته کولورکتال ساکن آمریکای شمالی مورد بررسی قرار گرفت. در آن مطالعه میزان پاسخ نسبی و وضعیت ثابت بیماری به ترتیب در ۱۳/۸٪ و ۵۵-۶۰٪ بود.[۱۶]

در مطالعه حاضر پاسخ کامل، پاسخ نسبی، ثبات بیماری و پیشرفت بیماری به ترتیب در ۱۳/۶۳٪، ۲۰/۴۵٪، ۱۳/۳۶٪ و ۲۲/۷٪ بیماران گروه ترکیبی و ۶/۳۸٪، ۱۴/۸۹، ۱۷/۰۲٪، ۲۳/۴٪ بیماران گروه تحت درمان منوتراپی یافت شد (جدول شماره ۲).

میزان پاسخ کامل به درمان در مطالعه حاضر بیشتر از مطالعات مشابه بود و همچنین در گروه تحت درمان ترکیبی پاسخ کامل به درمان بیشتر از گروه با درمان منوتراپی مشاهده شد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج مطالعه حاضر، استفاده از رژیم درمانی Cetuximab به همراه رژیم استاندارد شیمی‌درمانی در بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته کولون بهبودی بیشتر و طول مدت بقاء بیشتری در مقایسه با رژیم استاندارد، می‌دهد. همچنین میزان مرگ و میر در گروه تحت درمان این رژیم، کمتر از بیماران تحت رژیم استاندارد بود، که البته تفاوت معنی‌داری در اختلافات ذکر شده میان دو گروه مشاهده نشد.

یکی از بزرگ‌ترین مشکلات این مطالعه multicentre بودن مطالعه و کم بودن حجم نمونه بود، که به علت گران بودن دارو و مسائل موجود در تهیه بود. جای آن دارد که در یک مطالعه وسیع‌تر با حجم نمونه کامل بقاء بازبینی شود. همچنین عدم اطلاع از موتاسیون k-ras باعث شد که تعدادی از بیماران به دارو پاسخ ندهند، که در مطالعه جدیدتر ارزیابی مجدد خواهد شد.

فهرست منابع

1- Capdevila J, Saura C, Macarulla T, Casado E, Ramos F, Tabernero J. Monoclonal antibodies in the treatment of advanced colorectal cancer. Eur J Surg Oncol 2007; 33(2): 24-34.

2- Potter V, Conn A. Chemotherapy and radiotherapy in the treatment of colorectal cancer. Surgery 2006; 24(4): 137-140.

3- Tappenden P, Jones R, PaisleyS ,Caroll C. The cost- effectiveness of bevacizumab in the first line treatment of metastatic colorectal cancer in England and wales. Eur J Cancer 2007; 43(5):2487-2494.

4- Cunningham D, Humblet Y, Siena S,Khayat D, Bleiberg H,santoro A. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in Irinotecan- refractory metastatic colorectal Cancer.NEJM 2004 Jul; 351(4): 337-345.

5- Mancuso A, Sternberg CN. Colorectal cancer and angiogenetic therapy: What can be expected in clinical practice. Critic Rev Oncol/ Hematol 2005; 55(2): 67-81.

6- Fridman WH. Principles of the therapeutic use of monoclonal antibodies in oncology. Comptes rendusBiologies 2006; 329(4): 255-259.

7- Harris M. Monoclonal antibodies as therapeutic agents for cancer. Lancet Oncol 2004 May: 5(5): 292-302.

8- Baselga J. Why the epidermal growth factor receptor? The rationale for cancer therapy. Oncologist 2002; 7(4): 2-8.

9- Grandis JR, Sok JC. Signalling through the epidermal growth factor receptor during the development of malignancy. Pharmacol Ther 2004; 102(1): 37-46.

10- Dutta PR, Maity A. Cellular responses to EGER inhibitors and their relevance to cancer therapy. Canc lett 2007; 254(10): 165-177.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-07]

11- Bouchahda M, Macarulla T, Spano JP, Cetuximab efficacy and safety in a retrospective cohort of elderly patients with heavily pretreated metastatic colorectal cancer Critic Rev Oncol Hematol 2008 ; 67(3); 255-262

12- Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, Sr Needle MN, Kopit J, Mayer RJ.Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer.J Clinical Oncol 2004; 22(7): 1201-8.

13-Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L. EPIC:Phase III trial of cetuximab plus irinotecan in metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008; 26(14): 2311-19.

14-Lenz HJ, Vancutsem E,Khambata Ford S,Mayer RJ. Multicenter phase II and translationalstudy of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma.J Clin Oncol 2006; 24(30): 4914-21.

15- Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL, Hoff P, Kemeny N, Hollywood E, et al. Randomized phas II Trial of cetuximab and Bevacizumab in Refractory colorectal cancer. J Clin Oncol 2007; 25(29): 4557-61.

16- Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, Berlin JD, Marshall JL, Ramesh K. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patient with colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phaseIII trial. J Clin Oncol 2003; 21(11): 2059-69.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-07]

Comparison of the Effect of Standard Chemotherapy and its Combination with Cetuximab on the Survival of Patients with Progressive Colon Cancer

***S.M. Razavi, MD[I] M. Rezaee Salim, MD[II]**
H. Attarian, MD[III] J.Rafat, MD[IV]
S.M. Mortazavizadeh, MD[V] A. Shirali[VI] E.Sharifipour, MD[VII]

Abstract

Background and Aim: Recent advances in molecular and cellular biology and the importance of Epidermal growth factor receptor(EGFR) in the development and progression of many solid malignancies such as Colorectal Cancer (CRC) and non- small cell lung cancer have allowed rapid advances in rational drug design and targeted therapies for malignancies.Cetuximab or Erbitux, an IgG1 monoclonal antibody that targets the EGFR,is one of the most recent treatments for advanced colorectal cancer.

The aim of this study is the comparison of "standard chemotherapy" with "combination of standard chemotherapy and Cetuximab" in the survival of advanced colon cancer patients.At the time of this trial, the K –ras mutation wasn't defined as a cause of response to monoclonal antibody.

Patients and Methods: Ninty-one patients with relapsed advanced CRC were enrolled in this semi - experimental trial.The age of patients was between 20 to 80 years. We randomly selected 47 patients to receive standard chemotherapy and 44 patients to receive chemotherapy and Cetuximab(combined therapy). Duration of treatment was based on the factors such as serious drug reactions to, death or reaching therapy allotted time of the treatment. Thus survival was measured in the two groups.

After gathering the information, they were presented in the form of statistic and numeral tables. We used Kaplan Meier table to evaluate the survival analysis and Logmar and Breslow tests for the comparison between the survival time of two groups .We also evaluated the number of deaths with Chi square and Fisher's exact tests.The p-value was defined as 5% and all the analyses were done with SPSS V.15.

Results: Since June 2004 to November 2007, 91 patients aged 20-76 years and kf>60% with refractory advanced CRC were evaluated. Forty –four patients (48%) received combination therapy and 47 (52%)cases received combined monotherapy with chemotherapy regimen. Among the 47 patients on standard therapy, 18 (38.3%) and among 44 patients on combination therapy 13 (29.5%) expired. Median survival in standard therapy was 236+ 20 days and in combination therapy was 301+ 27 days(p=0.2011).

Conclusion: Although Cetuximab improves the response rate and disease progression as compared to standard chemotherapy,combination therapy (cetuximab and standard chemotherapy) does not have any significant difference in regard to survival of patients with advanced CRC.

Key Words: 1)Monoclonal antibody 2) Colon cancer 3)Survival

This article is a summary of the thesis by M. Rezaee Salim, MD for the degree of speciality in Internal Medicine under the supervision of M.Razavi, MD (2007).

I) Assistant Professor of Hematology and Oncology, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Crossing of Shaheed Hemmat and Chamran Expressways,Tehran,Iran (Corresponding Author)*
II) Resident of Internal Medicine, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran,Iran
III) Associate Professor of Hematology and Oncology, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences and Health Services Tehran,Iran
IV) Associate Professor of Hematology and Oncology, Tehran University of Medical Sciences and Health Services Tehran,Iran
V) Assistant Professor of Hematology and Oncology, Yazd University of Medical Sciences and Health Services,Yazd,Iran
VI) Medical Student, Medical Student Research Committee, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran,Iran
VII) General Physician, Medical Student Research Committee, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran,Iran

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-07]