

· 荟萃分析 ·

# 结直肠癌抗表皮生长因子受体单抗疗效与皮疹相关性的系统评价

王 青<sup>a</sup>, 刘宝瑞<sup>b</sup>

(南京大学医学院附属鼓楼医院 a. 老年科; b. 肿瘤科, 江苏 南京 210000)

**摘要:** **目的** 皮肤毒性是使用抗表皮生长因子受体(EGFR)单抗治疗结直肠癌中早期出现和最常见的临床现象,然而,皮肤毒性是否可以作为临床疗效指标目前仍然不明确。**方法** 计算机检索 Pubmed、Embase 等英文数据库,检索范围从建库至 2018 年 10 月。采用 STATA 12.0 软件进行分析,计算 HR 及其 95% CI 评价皮疹状态预测接受 EGFR 单抗治疗的结直肠癌患者临床预后的价值。**结果** 皮肤毒性严重组无进展生存期(PFS)优于皮肤毒性较弱组[HR = 0.587, 95% CI (0.512, 0.662),  $P < 0.01$ ]。此外,皮肤毒性严重组总生存期(OS)优于皮肤毒性较弱组[HR = 0.512, 95% CI (0.443, 0.58),  $P < 0.01$ ]。接受 EGFR 单抗治疗,KRAS 突变患者肿瘤早期临床缓解率显著优于 KRAS 野生型[OR = 3.029, 95% CI (2.474, 3.708),  $P < 0.01$ ]。**结论** 皮肤毒性是结直肠癌患者的临床预后指标之一,皮肤毒性的出现提示从抗 EGFR 单抗治疗中获益。

**关键词:** 结直肠肿瘤;受体,表皮生长因子;皮肤毒性;疗效

**中图分类号:** R735.34 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-583X(2019)07-0655-09

doi:10.3969/j.issn.1004-583X.2019.07.018

## Correlation between rashes and EGFR antibody response to colorectal cancer

Wang Qing<sup>1</sup>, Liu Baorui<sup>2</sup>

1. Department of Geriatrics, Nanjing DrumTowel Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University

Medical School, 210008, China; 2. Department of Oncology, Nanjing DrumTowel Hospital,

the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, 210008, China

Corresponding author: Liu Baorui, Email: baoruiliu@nju.edu.cn

**ABSTRACT: Objective** On-treatment markers such as skin toxicity was frequent and early phenomenon in anti-epidermal growth-factor receptor (EGFR) monoclonal antibody (MoAb) treatment process for colorectal cancer patients. However, it is still unclear if it is a considerable marker to make treatment decision. This study aimed to uncover this issue. **Methods** Literature search for relevant studies was conducted on pubmed, Embase and other databases from their inception through Oct, 2018. The meta-analysis was then performed with STATA 12.0. The hazard ratio( HR ) was calculated with a 95% confidence interval( CI ). **Results** The presences of skin toxicity in the ongoing anti-EGFR treatment was associated with longer OS ( HR = 0.512, 95% CI [0.443, 0.58],  $P < 0.01$  ) and PFS ( HR = 0.587, 95% CI [0.512, 0.662],  $P < 0.01$  ). On the other hand, the early clinical remission rate of KRAS mutation patients treated with EGFR MoAb was significantly higher than that of KRAS wild type patients ( OR = 3.029, 95% CI [2.474, 3.708],  $P < 0.01$  ). **Conclusion** Skin toxicity was one of prognostic factors in colorectal cancer patients. Given that skin toxicity appears to have little impact on quality of life, on-treatment markers could be potentially useful for treatment decision.

**KEY WORDS:** colorectal neoplasms; receptor, epidermal growth factor; skin toxicity; curative effect

大肠癌(包括结肠癌及直肠癌)是目前世界上最常见的恶性肿瘤之一,病死率位于第四,大约有 35% 的患者在诊断时为Ⅳ期,20%~50% 患者确诊时为Ⅱ~Ⅲ期,在这最近 10 年中,转移性结直肠癌的治疗上发生了巨大的变化,应用 5-氟尿嘧啶(5-FU)治疗的中位生存期是 6~12 个月,奥沙利铂、伊立替康以及单克隆抗体的使用将转移性结直肠癌的中位生存期显著地延长到 20 个月<sup>[1-2]</sup>。表皮生长因子受体

(EGFR)是酪氨酸激酶受体,属于 ErbB 家族,西妥昔单抗通过结合并阻断 EGFR 发生同型二聚体化反应,抑制受体蛋白酪氨酸激酶磷酸化,最终抑制下游信号传导,使肿瘤细胞凋亡及血管生长受到抑制<sup>[3]</sup>。这种单克隆抗体已被证明对 KRAS 野生型转移性结直肠癌有效,痤疮样皮疹是 EGFR 单抗类药物所共有的不良反应,发生率在 88.9% 左右,严重影响治疗的耐受性,降低患者生存质量<sup>[4]</sup>。国际上对抗肿瘤药物治疗的不良反应评定和分级采用美国国家癌症研究所的不良事件评价标准(NCI-CTCAE),按皮疹

的严重程度分为重度皮疹(2~4 级)和轻度皮疹(0~1 级)。出现对患者生活质量影响不大的皮疹后一般不予以处理,停药后可减轻,较为严重的皮疹治疗方法尚处于探索阶段,一般包括局部使用抗生素、类固醇激素、免疫调节剂等。有研究认为痤疮样皮疹的出现提示了治疗疗效好,皮疹的严重程度可以预测肿瘤对 EGFR 单抗应答的强弱<sup>[5-6]</sup>,而 CRYSTAL 研究和 OPUS 研究<sup>[7]</sup>认为,一线治疗转移性结直肠癌时,KRAS 基因是否突变应作为选用 EGFR 单抗的标准,KRAS 野生型患者可以从 EGFR 单抗治疗获益,KRAS 突变型则相反。本研究通过全面检索相关临床研究,以期客观地评价 EGFR 单抗相关皮疹对预测接受 EGFR 单抗治疗结直肠癌患者临床预后的价值,为指导临床治疗提供有效的科学依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入、排除标准 纳入标准:①纳入研究均为前瞻性研究或者临床回顾性研究,均为接受抗 EGFR 单抗治疗的结直肠癌患者;②纳入文献均提供明确的以皮疹分类的生存数据或者 HR 和 95%CI 等。如果研究不符合上述纳入标准则被剔除。排除标准:①无对照;②综述、病例报告等;③重复发表;④无法获得相关统计数据。

1.2 文献检索 计算机检索 The Cochrane Library、Pubmed、EmBase、CMB 和万方、维普、CNKI 数据库,检索相关参考文献,检索范围从其建库至 2018-10-01,中文检索词为“皮肤毒性”或“皮疹”,“西妥昔单抗”或“爱必妥”或“C225”或“帕尼单抗”,“结肠癌”或“大肠癌”;英文检索词主要包括:skin toxicity, rash, colorectal cancer, C225, cetuximab, panitumuab, Perjeta 等。以 CNKI 为例,检索策略为以 #1 西妥昔单抗 OR 爱必妥 OR 帕尼单抗 OR C225, #2 皮疹 OR 皮肤毒性, #3 大肠癌 OR 结肠癌, #4 #1AND #2AND #3,以 PubMed 为例,检索策略为 #1cetuximab OR C225 OR Erbitux OR panitumuab OR Perjeta, #2 rash OR skin toxicity, #3colorectal cancer, #4 #1AND #2AND #3。

1.3 数据提取及方法学质量评价 由两位研究者分别独立提取纳入文献数据资料,主要数据信息包括:第一作者、发表时间、病例数、研究设计、治疗方法、皮肤毒性、客观缓解率(ORR)、总生存期(OS)、无进展生存期(PFS),风险比(HR)和 95% CI 等。文献筛选过程由 2 名研究者独立完成,若遇分歧则交由第三位研究者裁决。采用 NOS 量表评价纳入研究的方法学质量。

1.4 统计学方法 采用 STATA 12.0 软件,计数资料采用比值比(OR)及其 95% CI 表示。当各研究间有统计学同质性( $P > 0.1, I^2 < 50\%$ )时,采用固定效应模型对各研究进行 meta 分析;如各研究间存在统计学异质性( $P < 0.1, I^2 > 50\%$ )时,分析其异质性来源;若两个研究组之间存在统计学异质性而无临床异质性或差异无统计学意义时,采用随机效应模型进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。绘制漏斗图检验是否存在发表偏倚。采用漏斗图以及 Begg's 检验评价纳入研究的发表偏倚。Begg 法中, $P > 0.05$ ,提示不存在发表偏倚,反之则提示存在发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入研究的基线特征 去除重复之后有 689 项研究,并且有 656 项不相干或不可用的研究被排除在外。最终 25 项临床队列研究符合纳入标准进入本研究<sup>[8-32]</sup>。本研究共 4 052 例结直肠癌患者,纳入研究包括比利时、德国、澳大利亚、意大利、日本、韩国、西班牙、美国、法国、英国、加拿大共 11 个国家。25 项纳入研究对象治疗上均采用抗 EGFR 单抗。其中,18 篇为前瞻性研究,7 篇为回顾性队列研究。其中有 4 项研究<sup>[14, 17, 20, 25]</sup>仅仅使用西妥昔单抗,3 项研究<sup>[11, 21, 23]</sup>仅仅使用帕尼单抗。其余的研究中均是 EGFR 单抗联合化疗。所有文献均未提及随机分组的方法和分组是否隐藏。纳入文献的基线特征见表 1。对于纳入的研究采用 NOS 量表进行质量评价,评价结果均表明符合标准。

表 1 有关皮肤毒性与接受抗 EGFR 治疗的患者预后的相关文献特征

纳入研究	分期/设计	患者例数 (Wil/Mut)	治疗方案	皮肤毒性 分级(Wil/Mut)	客观反应率 (Wil/Mut)	无进展生存期/ 进展时间(Wil/Mut)	总生存时间 (Wil/Mut)
Thaler J et al <sup>[8]</sup> , 2012	II/P	152(85/58)	帕尼单抗+FOLFIRI	G2 <sup>+</sup> vs G0~1	56% vs 29% [61% vs 38% / 46% vs 21%]	U	U
Vincenzi B et al <sup>[9]</sup> , 2006	II/P	55(U)	西妥昔+伊立替康	G3 vs G0~2	63% vs 10% [U]	U	U
Ye L et al <sup>[10]</sup> 2013	U/P	59(59/0)	西妥昔+FOLFOX 西妥昔+FOLFIRI	G2 <sup>+</sup> vs G0~1	84% vs 58% [U]	9.6 vs 11.1 m, U[U]	38.8 vs 29.1 m, U [U]

Peeters M et al <sup>[11]</sup> , 2009	Ⅲ / R 229(110/72)	帕尼单抗	G2 <sup>+</sup> vs G0~1	U	U, <i>HR</i> 0.71 (0.53, 0.95) [U, <i>HR</i> 0.75 (0.49, 1.17)/U, 0.83 (0.51, 1.36)]	U, <i>HR</i> 0.63 (0.46, 0.86) [U, <i>HR</i> 0.58 (0.36, 0.94)/U <i>HR</i> 0.85(0.52, 1.41)]
Stintzing S et al <sup>[12]</sup> , 2013	Ⅱ /R 149(74/50)	西妥昔+伊立替康; 西妥昔+铂类	G2 <sup>+</sup> vs G0~2	62% vs 41% [63% vs 48% / 63% vs 33%]	7.8 vs 5.2 m, <i>HR</i> 0.78 (0.55, 1.10) [8.0 vs 5.6 m, <i>HR</i> 0.66 (0.47, 1.25)/8.5 vs 4.8 m, <i>HR</i> 0.56(0.34, 1.23)]	30.3 vs 18.0 m, <i>HR</i> 0.75(0.50, 1.12) [28.7 vs 20.5 m, <i>HR</i> 0.68 (0.38, 1.20)/28.7 vs 12.4 m, <i>HR</i> 0.57(0.29, 1.12)]
Kogawa T et al <sup>[13]</sup> , 2014	U/R 62(U)	西妥昔+化疗	G2 <sup>+</sup> vs G0~1	U	U, <i>HR</i> 0.470(0.253, 0.873) [U]	U, <i>HR</i> 0.622 (0.349, 1.110)[U]
Sommeijer D et al <sup>[14]</sup> , 2014	Ⅲ /R 198(117/81)	西妥昔	G2 <sup>+</sup> vs G0~1	U	U [5.1 vs 2.2 m, <i>HR</i> 0.68 (0.45, 1.63)/U]	U[9.8 vs 8.0 m, <i>HR</i> 0.61 (0.36, 1.02)/U, <i>HR</i> 0.49(0.27, 0.90)
Sohh B et al <sup>[15]</sup> , 2009	U/R 66(39/27)	西妥昔+伊立替康; 西妥昔+FOLFIRI	G2 <sup>+</sup> vs G0~1	33.3% vs 9% [42% vs 20% /11% vs 0%]	5.9 m vs 2.8 m, <i>HR</i> 0.5(0.3,0.9)[U]	17.8 vs 7.7 m, <i>HR</i> 0.392(0.2,0.8) [U]
Lelli G et al <sup>[16]</sup> , 2008	U/R 122(U)	伊立替康+西妥昔	G2 vs G0~1	U	6.7 vs 2.8 m, <i>HR</i> 0.712(0.397, 1.276) [U]	14.2 vs 6.9 m, <i>HR</i> 0.527 (0.254, 1.092) [U]
Douillard J et al <sup>[17]</sup> , 2014	Ⅲ /P 523(314/209)	西妥昔	G2 <sup>+</sup> vs G0~1	56% vs 37% [62% vs 39%/44% vs 35%]	U, [11.3 m vs 6.1 m, <i>HR</i> 0.558(0.409, 0.761)/8.0 vs 5.9 m, <i>HR</i> 0.558(0.405, 0.770)]	U, [27.7 vs 11.5 m, <i>HR</i> 0.526 (0.379, 0.728)/17.0 vs 10.1 m, <i>HR</i> 0.628 (0.450, 0.877)]
Peeters M et al <sup>[18]</sup> , 2014	Ⅲ /P 291(291/0)	FOLFIRI+帕尼单抗	G2 <sup>+</sup> vs G0~1	43% vs 24% [43% vs 24% /U]	7.4 m vs 4.0 m, <i>HR</i> 0.60 (0.46, 0.80) [7.4 m vs 4.0 m, <i>HR</i> 0.60 (0.46, 0.80)/U]	16.6 vs 8.4 m, <i>HR</i> 0.50 (0.38, 0.66) [16.6 vs 8.4 m, <i>HR</i> 0.50(0.38, 0.66)/U]
Carrato A et al <sup>[19]</sup> , 2013	Ⅱ /P 53(53/0)	帕尼单抗+伊立替康	G2 <sup>+</sup> vs G0~1	35% vs 5% [U]	7.3 vs 2.1 m, <i>HR</i> 0.36 (0.15, 0.87) [U]	U
Vallbohmer D et al <sup>[20]</sup> , 2005	Ⅱ /P 39 (U)	西妥昔	G2 <sup>+</sup> vs G0~1	10% vs 0% [U]	U	U
Van Cutsem E et al <sup>[21]</sup> ,2007	Ⅲ /P 200(U)	帕尼单抗+支持治疗	G2 <sup>+</sup> vs G1	U	U, <i>HR</i> 0.62 (0.44, 0.88)[U]	U, <i>HR</i> 0.59 (0.42, 0.85)[U]
Lièvre A et al <sup>[22]</sup> 2008	U/R 114(U)	西妥昔, 西妥昔+化疗	G2 + vs G0~1	37% vs 23% [U]	28.8 vs 12 w, <i>HR</i> 0.71 (0.45, 1.11) [U]	13.9 vs 8.2 m, <i>HR</i> 0.45 (0.26, 0.83) [U]
Muro K et al <sup>[23]</sup> , 2009	Ⅱ /P 52(U)	帕尼单抗	G2 <sup>+</sup> vs G1	16% vs 0% [U]	U	U
Cunningham D et al <sup>[24]</sup> , 2004	U/P 329(U)	西妥昔+伊立替康/西妥昔	G3~4 vs G0~2	54% vs 16% [U]	U	U
Lenz H et al <sup>[25]</sup> , 2006	Ⅱ /P 346(U)	西妥昔	G2 <sup>+</sup> vs G0~1	17% vs 6% [U]	U	U
Jonker D et al <sup>[26]</sup> , 2007	U/P 283(U)	西妥昔+支持治疗	G2 <sup>+</sup> vs G0	U	U	U, <i>HR</i> 0.33 (0.22, 0.50) [U]
Gamucci T et al <sup>[27]</sup> , 2008	Ⅱ /P 70(U)	西妥昔+伊立替康	G2 <sup>+</sup> vs G0	U	9.1 vs 2.2 m, <i>HR</i> 0.408 (0.19, 0.877) [U]	U, <i>HR</i> 0.214 (0.079, 0.582) [U]
Racca P et al <sup>[28]</sup> , 2008	Ⅱ /P 32(U)	西妥昔+伊立替康	G2 <sup>+</sup> vs G0~1	53% vs 20% [U]	U	U
Paez D et al <sup>[29]</sup> 2010	U/P 104(U)	西妥昔+化疗; Pani	G2 <sup>+</sup> vs G0~1	29% vs 6% [U]	U, <i>HR</i> 0.50 (0.37, 0.67) [U]	U, <i>HR</i> 0.73 (0.53, 1.00) [U]
Lévi F et al <sup>[30]</sup> , 2011	U/P 53(U)	西妥昔+伊立替康方案化疗;西妥昔+mFOLFOX	G2 <sup>+</sup> vs G0~1	44% vs 6% [U]	5.9 m vs 2.3 m, U [U]	20.9 vs 8.4 m, U [U]
Park J et al <sup>[31]</sup> , 2011	U/P 42(U)	西妥昔, 西妥昔+化疗	G1 <sup>+</sup> vs G0	U	U [176 vs 64 d, <i>HR</i> 0.461(0.255, 0.832)/U, <i>HR</i> 0.243 (0.059, 1.003]	307 vs 159 d, U [U]
Jehn C et al <sup>[32]</sup> , 2012	U/P 614(U)	西妥昔, 西妥昔+化疗	G1~4 vs G0	41% vs 19% [U]	U	U

注:FOLFIRI:伊立替康+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶;FOLFOX:奥沙利铂+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶;Wil:野生 KRAS 患者;mut:突变型 KRAS 患者;U:未知;G:皮疹分级标准;P:前瞻性研究;R:回顾性研究。以 thaler J<sup>[8]</sup>研究为例,患者共 152 例,其中 wil(野生型)85 例,mut(突变型)58 例,根据皮肤毒性不同分为毒性 G2<sup>+</sup>级别和 G0-1 级别两组,皮肤毒性 G2<sup>+</sup>组的客观反应率是 56%,皮肤毒性 G0-1 组客观反应率是 29%。在 wil(野生型)中,皮肤毒性 G0-1 组客观反应率是 38%,皮肤毒性 G2<sup>+</sup>组客观反应率是 61%。在 mut(突变型)中,皮肤毒性 G0-1 组客观反应率是 21%,皮肤毒性 G2<sup>+</sup>组客观反应率是 46%。

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 整体分析 各研究间不存在显著异质性,故采用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果表明:皮肤毒性严重组结直肠癌患者 PFS 优于皮肤毒性较弱组[  $HR = 0.587, 95\% CI (0.512, 0.662), P < 0.01$  ]。此外,皮肤毒性严重组结直肠癌患者 OS 优

于皮肤毒性较弱组[  $HR = 0.512, 95\% CI (0.443, 0.58), P < 0.01$  ]。接受 EGFR 单抗治疗,KRAS 突变患者肿瘤早期临床缓解率显著优于 KRAS 野生型[  $OR = 3.029, 95\% CI (2.474, 3.708), P < 0.01$  ] (图 1~3)。

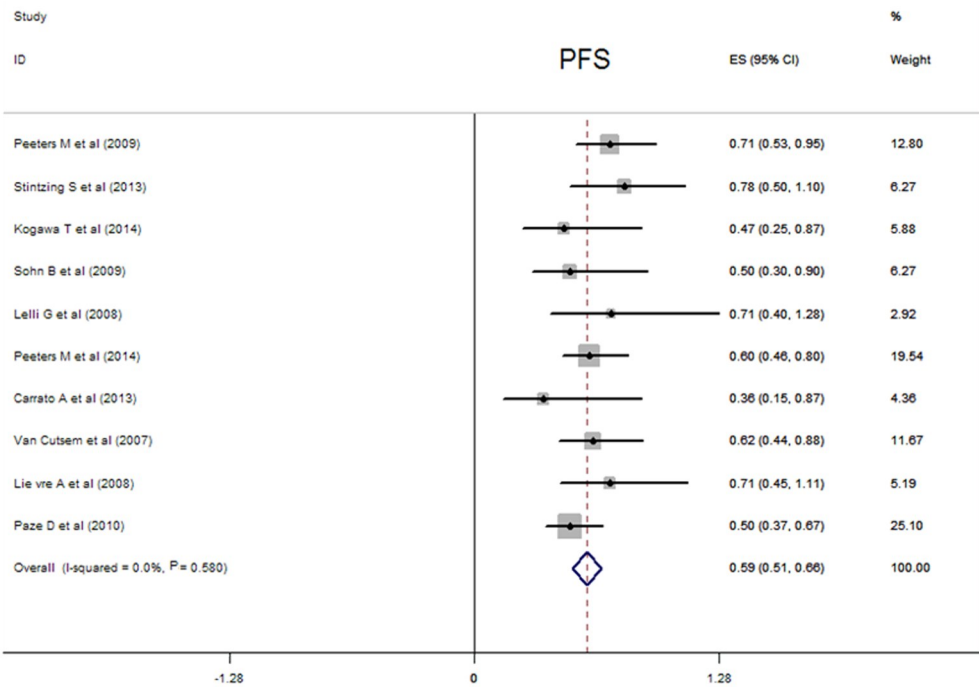


图 1 皮肤毒性严重程度与患者接受 EGFR 治疗的 PFS 分析

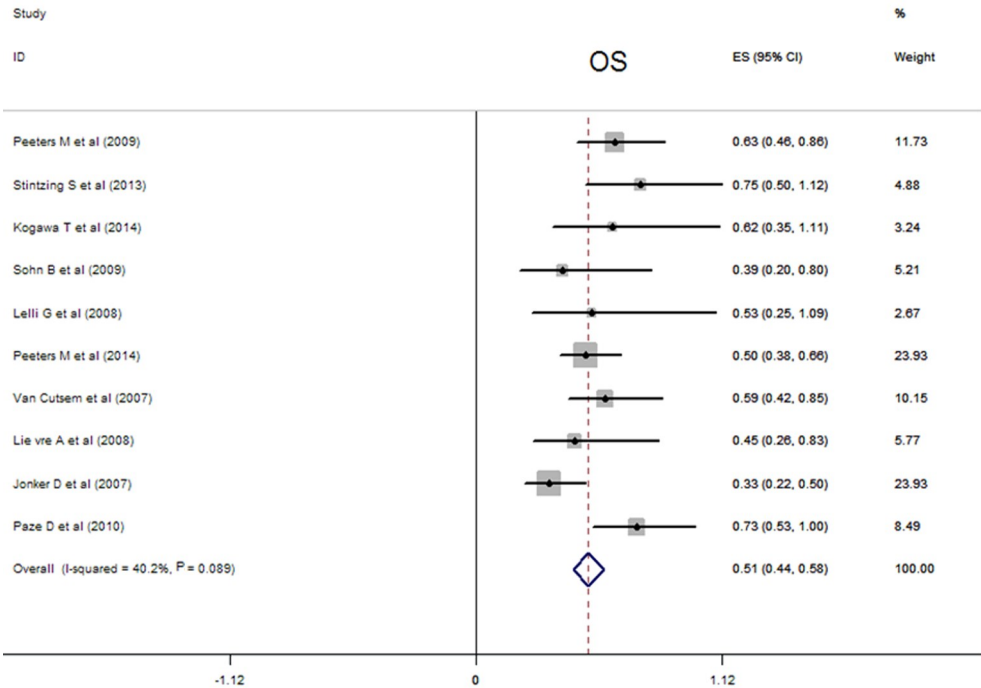


图 2 皮肤毒性严重程度与患者接受 EGFR 治疗的 OS 分析

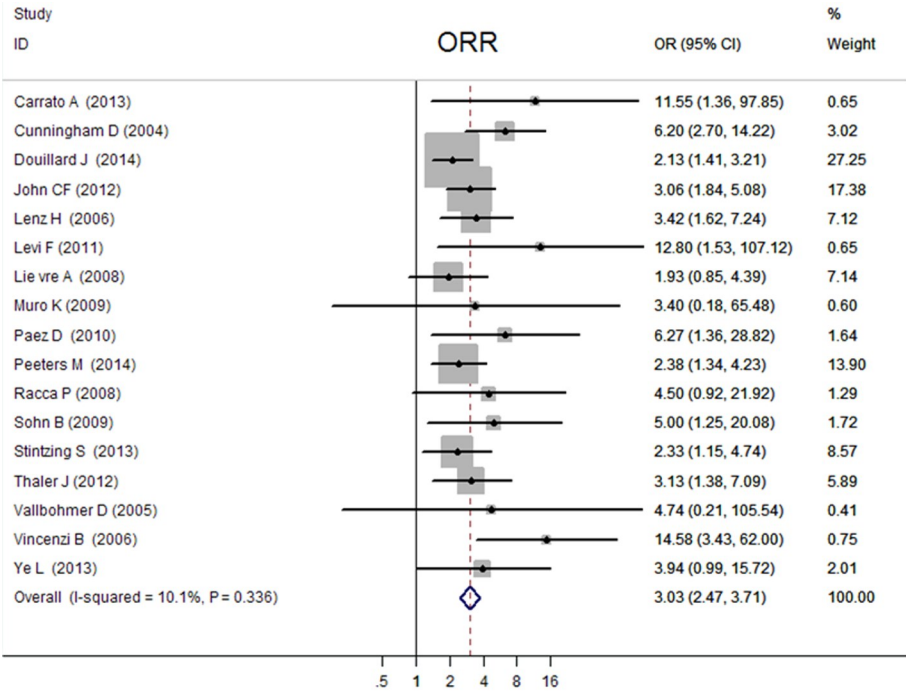


图 3 皮肤毒性严重程度与患者接受 EGFR 治疗的 ORR 分析

**2.2.2 亚组分析** 根据 KRAS 状态不同进行亚组分析发现, KRAS 野生型患者中, 皮肤毒性严重组 PFS 和 OS 均优于皮肤毒性较弱组 [ $HR = 0.82$ ,  $95\% CI (0.456, 0.832)$ ,  $P < 0.001$ ;  $HR = 0.565$ ,  $95\% CI (0.414, 0.709)$ ,  $P < 0.001$ ]; KRAS 突变型患者中, 皮肤毒性严重组 PFS 和 OS 均优于皮肤毒性较弱组 [ $HR = 0.56$ ,  $95\% CI (0.456, 0.832)$ ,

$P < 0.001$ ;  $HR = 0.614$ ,  $95\% CI (0.461, 0.767)$ ,  $P < 0.001$ ](图 4~5)。

**2.2.3 发表偏倚和敏感性分析** 以 ORR 及 OS 为观察终点的研究结果进行漏斗图分析显示, 未见明显发表偏倚(图 6~7)。敏感性分析结果显示, 各个研究间的合并效应差异性较小。

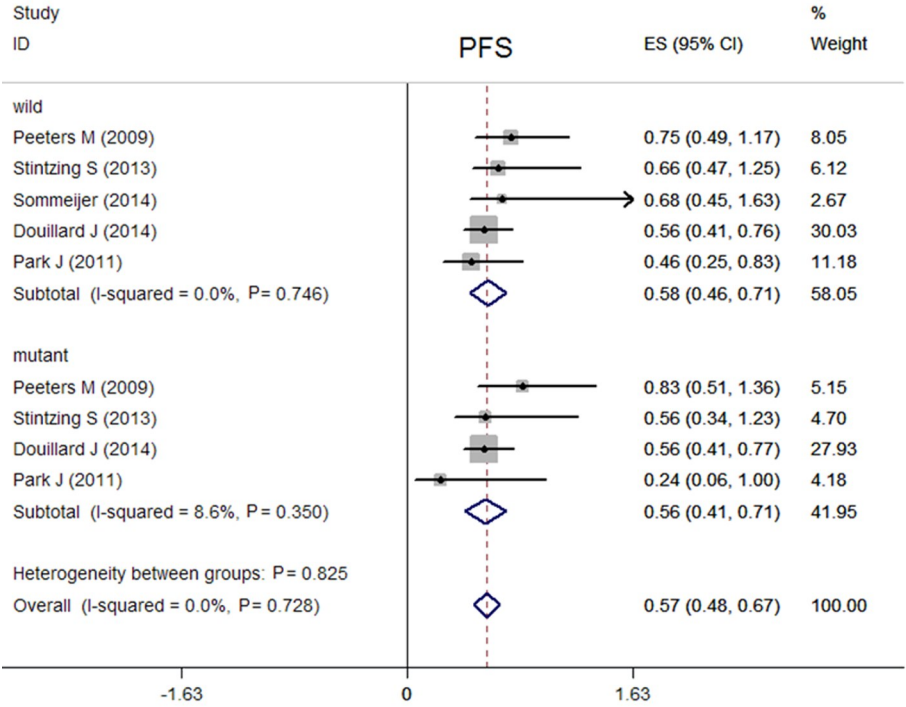


图 4 KRAS 野生型/突变型患者中, 皮肤毒性严重程度与患者接受 EGFR 治疗的 PFS 关系

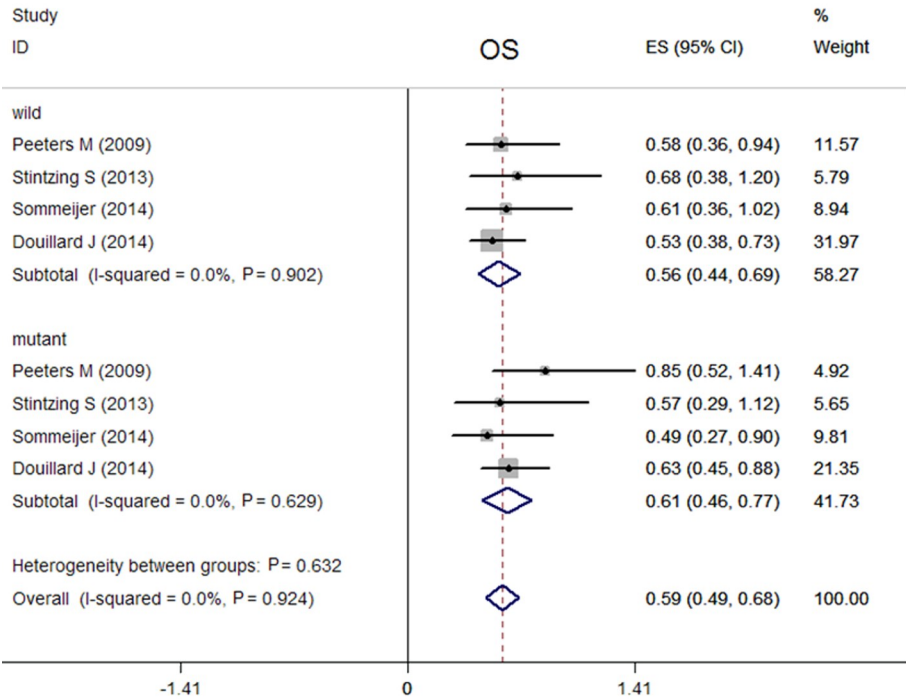


图 5 KRAS 野生型/突变型患者中,皮肤毒性严重程度与患者接受 EGFR 治疗的 OS 关系

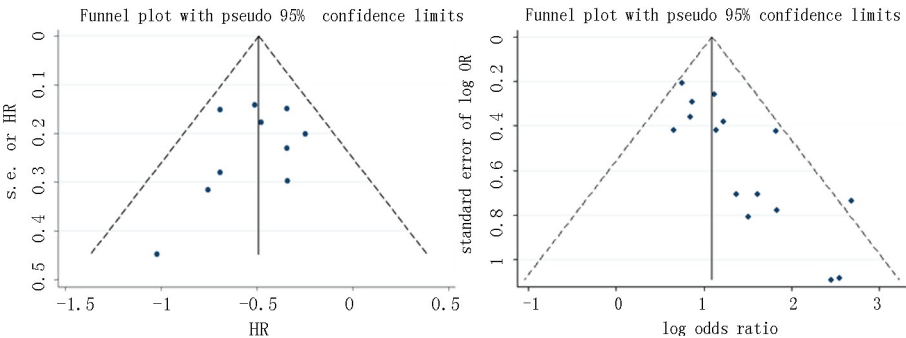


图 6 OS 的漏斗图

图 7 CRR 的漏斗图

3 讨论

目前结直肠癌主要治疗手段是根治性切除术、合理的术后辅助治疗。I 期患者根治性切除术后 5 年的生存率为 90%，随着分期的下降，5 年生存率相应降低。1988 年, Wolmark 等<sup>[33]</sup>报道了辅助化疗可以提高结直肠癌的生存率, 时至今日辅助化疗的研究已经取得很大进步, 通过 MOSAIC 及 Schomoll 的研究, 奠定了现在结直肠癌化疗的一线方案: 5-氟尿嘧啶联合奥沙利铂或卡培他滨联合奥沙利铂, 这两种化疗方案已被国际公认, 均能使结直肠癌患者获得更好的无病生存率和总生存率, 降低 20% 肿瘤复发、转移的发生率<sup>[34]</sup>。目前指南中, 结直肠癌术后辅助治疗不推荐化疗和靶向药物联用。I 期结肠癌术后无需辅助治疗, 对高危的结肠癌 II 期患者, 如组织分化差、T4、血管淋巴管浸润、术前肠梗阻、肠穿孔或淋巴结检出数量不足(少于 12 枚)的情况, 建议行术后辅助

化疗。对于晚期结肠癌, 特别是伴有肝脏转移的结肠癌, 建议积极治疗争取手术切除转移灶, 未经过治疗的肝转移患者中位总生存(mOS) 仅仅 6.9 个月, 无法切除者 5 年生存率接近 0, 而外科根治性切除者 mOS 可达 35 个月, 5 年生存率 30%~50%<sup>[35]</sup>。对于多发转移性结肠癌的患者, 药物可联合使用或者单独使用, 治疗依据既往治疗的时间、类型、毒性等选择, 较强的初始治疗包括 FOLFOX、FOLFIRI、CapeOX、FOLFOXIRI, 也可加入生物制剂。晚期结肠癌靶向治疗配伍化疗方案包括 IFL+贝伐单抗、FOLFOX+贝伐单抗、FOLFOX+帕尼单抗、FOLFIRI+西妥昔单抗等。

结直肠癌的辅助治疗中应用的靶向药物主要是单克隆抗体针对血管内皮生长因子的贝伐单抗和人鼠嵌合抗 EGFR 的西妥昔单抗。贝伐单抗是目前唯一在肠癌中有明确疗效证据的血管内皮生长因子

(VEGF)抑制剂,具有抑制新生血管形成、破坏已存在的新生血管网结构并使肿瘤血管正常化的作用。目前已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准作为可与化疗方案联合应用治疗转移性结直肠癌的一线药物。

表皮细胞生长因子(EGF)被认为有增强恶性肿瘤转移潜能<sup>[36]</sup>,EGF信号通路是肿瘤治疗的新点,EGFR是一种附在细胞表面的酪氨酸激酶跨膜受体,是肿瘤生长和分裂过程中必不可少的。西妥昔单抗和帕尼单抗是抗EGFR抗体,结直肠癌患者的EGFR的高表达与不良反应发生率有密切联系<sup>[37]</sup>,临床研究发现,在结直肠癌细胞系中,KRAS突变或转化生长因子1(TGF-1)过表达的细胞对西妥昔单抗和帕尼单抗耐药<sup>[38]</sup>,在采用这种方法治疗肠癌患者前,必须要监测患者KRAS基因状态<sup>[39]</sup>。这两种药物在肠癌的治疗中与细胞毒性药物联用,对转移性结直肠癌有效,CRYSTAL研究中,FOLFIRI联合西妥昔单抗一线治疗KRAS野生型转移性结直肠癌,显著提高了患者生存<sup>[40]</sup>。现有证据表明,VEGF抑制剂一线或二线治疗晚期结直肠癌(mCRC)均有疗效,而在辅助治疗中无明显作用。CAIRO 2研究结果表明VEGF抑制剂和EGFR抑制剂同时使用疗效更差,并且较对照组毒性反应增加,故不推荐贝伐单抗和西妥昔单抗/帕尼单抗联合用于mCRC治疗<sup>[41]</sup>。

2016年美国临床肿瘤学会(ASCO)大会上,基于CALGB/SWOG80405研究,比较一线化疗+贝伐单抗/西妥昔单抗对转移性结直肠癌的疗效,结果显示两组的OS和PFS无明显差异,鉴于两种研究的差异,故提出两种方案均可作为转移性结直肠癌的一线方案。但亚组分析显示,原发左半结肠癌患者的总生存期显著优于右半结肠癌(33.3个月 vs 19.4个月)。在接受化疗联合贝伐单抗治疗组中,KRAS野生型左、右半结肠癌患者的OS分别为31.4个月与24.2个月。而接受化疗联合西妥昔单抗治疗中,KRAS野生型左、右半结肠癌患者的OS分别为36.0个月与16.7个月,提示2种分子靶向药物治疗左、右半结肠癌的效果存在明显差异。基于上述研究,2017年美国国家综合癌症网络(NCCN)指南进行了重要更新,仅对左半结肠癌的KRAS/NRAS野生型患者推荐一线行化疗联合EGFR单抗治疗<sup>[42]</sup>。

然而,这些单抗常引发一些不良反应,选用贝伐单抗治疗的不良反应包括高血压、出血、蛋白尿、动脉血栓、胃肠道穿孔等。而抗EGFR抗体的相关不良反应包括皮肤毒性、低钾血症、输液反应、低镁血

症<sup>[43]</sup>。这些毒性反应通常在治疗停止后消失,但对治疗的依从性和患者的生活质量有较大影响,会导致药物剂量的调整甚至治疗中断,从而影响治疗效果。西妥昔单抗导致严重的皮肤毒性,其机制没有得到很好的解释,这可能是由于药物基因组学因素和单核苷酸多态性导致的。Harding和Buetness<sup>[44]</sup>认为是否发生皮疹、早期肿瘤缩小程度和高镁血症是一个重要的临床预后指标,对EGFR单抗疗效有很好的预测作用。有60%~70%KRAS基因12、13位密码未发生基因突变的患者,对西妥昔单抗和帕尼单抗的治疗有所反应<sup>[37]</sup>,在KRAS野生型患者中,部分患者的治疗无效。在一项回顾性研究中,无论KRAS如何,一线FOLFORI联合帕尼单抗,皮肤毒性强的结直肠癌组在PFS和OS组均较皮肤毒性弱的组有明显优势<sup>[44]</sup>。即使KRAS突变组理论上并不受益于EGFR单抗。

本文Meta分析结果提示,在使用EGFR单抗治疗过程中,EGFR药物导致的皮肤毒性与在PFS和OS方面均有预测作用,且与肿瘤早期临床缓解相关。亚组分析结果显示,无论是KRAS突变型或者野生型的结直肠癌患者,在接受EGFR单抗治疗后,皮肤损害严重的患者,OS、PFS及ORR均优于皮肤损害轻微的患者。

综上所述,我们可以通过简单易行的评估皮肤毒性的方法预测患者使用EGFR单抗药物的反应性,及预测生存期,对肿瘤准确、早期、有效的干预,使病人最大化受益。

#### 参考文献:

- [1] Kelly H, Goldberg RM. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer: current options, current evidence[J]. J Clin Oncol, 2005,23(20):4553-4560.
- [2] Wolf I, Golan T, Shani A, et al. Cetuximab in metastatic colorectal cancer[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(4):313-314.
- [3] Harris M. Monoclonal antibodies as therapeutic agents for cancer[J]. Lancet Oncol, 2004, 5(5):292-302.
- [4] Harding J, Burtness B. Cetuximab: an epidermal growth factor receptor chimeric human-murine monoclonal antibody [J]. Drug Today, 2005, 41(2):107-127.
- [5] Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2004,351(4):337-345.
- [6] Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2009, 360(14):1408-1417.
- [7] Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier P, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: pooled analysis of the

- CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(10):1466-1475.
- [8] Thaler J, Karthaus M, Mineur L, et al. Skin toxicity and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer during first-line panitumumab plus FOLFIRI treatment in a single-arm phase II study[J]. *BMC Cancer*, 2012, 12:438.
  - [9] Vincenzi B, Santini D, Rabitti C, et al. Cetuximab and irinotecan as third-line therapy in advanced colorectal cancer patients: a single centre phase II trial[J]. *Brit J Cancer*, 2006, 94(6):792-797.
  - [10] 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. *Journal of clinical oncology*[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31(16):1931-1938.
  - [11] Peeters M, Siena S, Van Cutsem E, et al. Association of progression-free survival, overall survival, and patient-reported outcomes by skin toxicity and KRAS status in patients receiving panitumumab monotherapy[J]. *Cancer*, 2009, 115(7):1544-1554.
  - [12] Stintzing S, Kapaun C, Laubender RP, et al. Prognostic value of cetuximab-related skin toxicity in metastatic colorectal cancer patients and its correlation with parameters of the epidermal growth factor receptor signal transduction pathway: results from a randomized trial of the GERMAN AIO CRC Study Group[J]. *Int J Cancer*, 2013, 132(1):236-245.
  - [13] Kogawa T, Doi A, Shimokawa M, et al. Early skin toxicity predicts better outcomes, and early tumor shrinkage predicts better response after cetuximab treatment in advanced colorectal cancer[J]. *Target Oncol*, 2015, 10(1):125-133.
  - [14] Sommeijer DW, Karapetis CS, Zalberg JR, et al. The relationship between rash, tumour KRAS mutation status and clinical and quality of life outcomes in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab in the NCIC CTG/AGITG CO.17[J]. *Acta Oncol*, 2014, 53(7):877-884.
  - [15] Sohn BS, Kim TW, Lee JL, et al. The role of KRAS mutations in predicting the efficacy of cetuximab-plus-irinotecan therapy in irinotecan-refractory Korean metastatic colorectal cancer patients[J]. *Oncology*, 2009, 77(3-4):224-230.
  - [16] Lelli G, Cataldo S, Carandina I, et al. The role of cetuximab in pre-treated refractory patients with metastatic colorectal cancer: outcome study in clinical practice [J]. *J Chemotherapy*, 2008, 20(3):374-379.
  - [17] Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(7):1346-1355.
  - [18] Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Final results from a randomized phase 3 study of FOLFIRI {+/-} panitumumab for second-line treatment of metastatic colorectal cancer[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(1):107-116.
  - [19] Carrato A, Gomez A, Escudero P, et al. Panitumumab and irinotecan every 3 weeks is an active and convenient regimen for second-line treatment of patients with wild-type K-RAS metastatic colorectal cancer[J]. *Clin Transl Oncol*, 2013, 15(9):705-711.
  - [20] Vallbohmer D, Zhang W, Gordon M, et al. Molecular determinants of cetuximab efficacy[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(15):3536-3544.
  - [21] Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(13):1658-1664.
  - [22] 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]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(3):374-379.
  - [23] Muro K, Yoshino T, Doi T, et al. A phase 2 clinical trial of panitumumab monotherapy in Japanese patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2009, 39(5):321-326.
  - [24] Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer[J]. *New Engl J Med*, 2004, 351(4):337-345.
  - [25] Lenz HJ, Van Cutsem E, Khambata-Ford S, et al. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(30):4914-4921.
  - [26] Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer[J]. *New Engl J Med*, 2007, 357(20):2040-2048.
  - [27] Gamucci T, Nelli F, Ciani G, et al. A phase II study of cetuximab/irinotecan in patients with heavily pretreated metastatic colorectal cancer: predictive value of early specific toxicities[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2008, 7(4):273-279.
  - [28] Racca P, Fanchini L, Caliendo V, et al. Efficacy and skin toxicity management with cetuximab in metastatic colorectal cancer: outcomes from an oncologic/dermatologic cooperation [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2008, 7(1):48-54.
  - [29] Paez D, Pare L, Espinosa I, Salazar J, et al. Immunoglobulin G fragment C receptor polymorphisms and KRAS mutations: are they useful biomarkers of clinical outcome in advanced colorectal cancer treated with anti-EGFR-based therapy[J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(9):2048-2053.
  - [30] Levi F, Karaboue A, Gorden L, et al. Cetuximab and circadian chronomodulated chemotherapy as salvage treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): safety, efficacy and improved secondary surgical resectability[J]. *Cancer Chemoth Pharm*, 2011, 67(2):339-348.
  - [31] Park JH, Han SW, Oh DY, et al. Analysis of KRAS, BRAF, PTEN, IGF1R, EGFR intron 1 CA status in both primary tumors and paired metastases in determining benefit from

- cetuximab therapy in colon cancer[J]. Cancer Chemoth Pharm, 2011, 68(4):1045-1055.
- [32] Jehn CF, Boning L, Kroning H, et al. Cetuximab-based therapy in elderly comorbid patients with metastatic colorectal cancer[J]. Brit J Cancer, 2012, 106(2):274-278.
- [33] Wolmark N, Fisher B, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: results from NSABP protocol C-01[J]. J Natl Cancer I, 1988, 80(1): 30-36.
- [34] 徐俊, 陈旭. 结肠癌辅助化疗的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(20):4039-4044.
- [35] Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer[J]. Ann Oncol, 2016, 27(8): 1386-1422.
- [36] Du X, Yang J, Ylipää A, et al. Genomic amplification and high expression of EGFR are key targetable oncogenic events in malignant peripheral nerve sheath tumor[J]. J Hematol Oncol, 2013, 6:93.
- [37] 丁志海. 靶向药物治疗转移性结肠癌的研究进展[J]. 医疗装备, 2018, 31(6):203-204.
- [38] Abdel-Rahman O, Fouad M. Correlation of cetuximab-induced skin rash and outcomes of solid tumor patients treated with cetuximab: A systematic review and meta-analysis[J]. Crit Rev Oncol Hemat, 2015, 93(2):127-135.
- [39] 赵禹博, 陈瑛翌. 应用靶向药物治疗乙状结肠癌伴肝转移患者一例[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2013, 2(5):258.
- [40] Sotelo MJ, Garcia-Paredes B, Aguado C, et al. Role of cetuximab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer [J]. World J Gastroentero, 2014, 20(15):4208-4219.
- [41] 李泓, 刘天舒. 结肠癌抗血管生成靶向治疗进展[J]. 上海医药, 2011, 32(4):170-174.
- [42] 王雯邈, 袁芃. 晚期大肠癌靶向及免疫治疗进展[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(4):379-381.
- [43] Abdel-Rahman O, Elsayed ZA. Combination trans arterial chemoembolization ( TACE ) plus sorafenib for the management of unresectable hepatocellular carcinoma: a systematic review of the literature[J]. Digest Dis Sci, 2013, 58(12):3389-3396.
- [44] Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer[J]. Ann Oncol, 2014, 25(7):1346-1355.

收稿日期:2019-04-20 编辑:张卫国