

转移性结直肠癌维持治疗的进展

刘佳¹, 李文忠², 夏秀娟¹, 高欣欣¹, 李粉婷¹, 丁杰¹, 王新¹

(1. 第四军医大学第一附属医院, 陕西 西安 710032; 2. 陕西省长安医院, 陕西 西安 710016)

摘要: 目前, 转移性结直肠癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC) 的标准一线治疗方案是在化疗药物基础上联合分子靶向药物。对于完成一线治疗且达到完全缓解、部分缓解或稳定的转移性结直肠癌患者, 与持续化疗或单纯观察相比, 维持治疗不仅可以巩固一线治疗疗效, 延缓疾病进展, 而且可以减轻化疗药物的蓄积性不良反应, 改善患者生存质量, 最终达到延长总生存期的目的。维持治疗包括化疗药物、分子靶向药物和化疗药物联合分子靶向药物维持治疗 3 种方式, 近年来已成为转移性结直肠癌研究的重要方向, 但仍有许多问题尚待进一步探索和研究。

主题词: 结直肠肿瘤; 维持治疗; 药物疗法; 靶向治疗

中图分类号: R735.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2016)05-0344-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2016.05.B002

Progress on Maintenance Therapy for Metastatic Colorectal Cancer

LIU Jia¹, LI Wen-zhong², XIA Xiu-juan¹, et al.

(1. The First Affiliated Hospital of Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China;

2. Chang'an Hospital, Xi'an 710016, China)

Abstract: At present, the standard first-line treatment of metastatic colorectal cancer is based on chemotherapy in combination with molecular targeted drugs. For these patients achieving an objective response or stable disease after first-line treatment, compared with the continuous chemotherapy or observation alone, maintenance therapy can not only consolidate the efficacy of first-line treatment and improve progression-free survival, but also can decrease the cumulative toxicity of chemotherapy, enhance the quality of life, and ultimately prolong overall survival. Maintenance therapy has three strategies, including the treatment with chemotherapy drugs, molecular targeted drugs, and chemotherapy drugs plus targeted drugs. In recent years, it has become an important trend of metastatic colorectal cancer, but there are still many problems to be further explored and studied.

Subject words: colorectal neoplasms; maintenance therapy; drug therapy; targeted therapy

结直肠癌发病率位居世界恶性肿瘤第 3 位, 是肿瘤致死的主要原因之一, 在病程中约 40%~50% 的患者会进展为转移性结直肠癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC), 其中约 80%~90% 的患者已失去手术机会, 5 年生存率仅不足 10%^[1], 所以 mCRC 患者治疗的目标是延长生存时间, 改善生活质量。

目前, 以奥沙利铂、伊立替康和氟尿嘧啶为主的联合化疗方案联用分子靶向药物是 mCRC 的标准一线治疗方案。经过此标准方案治疗, 晚期结直肠癌患者的中位无进展生存时间 (median progression-free survival, mPFS) 已延长至 9~11 个月, 中位总生存时

间 (median overall survival, mOS) 也呈现出超过 2 年的趋势^[2]。但随着化疗时间的延长, 药物的蓄积性不良反应逐渐显现出来, 主要表现为骨髓抑制、胃肠道反应、神经毒性等。例如奥沙利铂的累积毒性主要表现为神经毒性, 约 10%~20% 的患者使用总剂量超过 750~850mg/m² 时 (约 8~10 个化疗周期后) 会发生 3 级神经毒性^[3], 目前尚无有效治疗方法, 已成为影响其继续使用的重要原因。为减轻化疗药物的蓄积性不良反应, 保持患者继续接受治疗的能力, 防止化疗提前中止, 学者们提出了维持治疗模式, 即患者完成预设一线化疗周期并且达到疾病缓解或稳定后, 继续使用低剂量、低毒性的药物延续治疗, 以控制疾病进展, 提高患者依从性, 改善患者生活质量, 最终延长总生存时间。

通讯作者: 王新, 主任医师, 教授, 博士生导师; 第四军医大学第一附属医院消化四科, 陕西省西安市新城区长乐西路 127 号 (710032); E-mail: wangx@fmmu.edu.cn

收稿日期: 2015-06-29; **修回日期:** 2015-09-20

1 化疗药物维持治疗

1.1 5-氟尿嘧啶和亚叶酸钙(5-Fu/LV)维持治疗

2006年Tournigand等^[4]首次报告了关于5-Fu/LV维持治疗的OPTIMOX1研究结果。该试验共有620例既往未曾治疗的mCRC患者入组,持续化疗组接受FOLFOX4直至进展,维持治疗组接受6个周期FOLFOX7后继续使用5-Fu/LV维持12个周期再引入原方案化疗,两组的总有效率(overall response rate, ORR)(58.5% vs 59.2%)、mPFS(9.0个月 vs 8.7个月)和mOS(19.3个月 vs 21.2个月)均相当,在第7个周期后,维持治疗组仅有少数患者出现3~4级不良反应,结果提示与持续化疗相比,5-Fu/LV维持治疗并不影响疗效,但通过限制奥沙利铂用量,可降低化疗毒性风险。在OPTIMOX1研究基础上,OPTIMOX2试验^[5]比较了完成6个周期mFOLFOX7诱导治疗后使用5-Fu/LV维持治疗和单纯观察的疗效,两组的中位疾病控制时间(median duration of disease control, mDDC)分别为13.1个月和9.2个月($P=0.046$),mPFS分别为8.6个月和6.6个月($P=0.0017$),均有统计学差异,ORR和mOS相似,表明完全停止化疗对患者无益,维持治疗可减缓肿瘤进展。因此,对于一线化疗后未出现疾病进展的患者,采用5-Fu/LV维持治疗是一种比较合适的选择。

1.2 卡培他滨维持治疗

Li等^[6]报道了124例患者接受XELOX一线化疗6个周期后使用卡培他滨维持治疗的II期研究结果,mDDC达14个月,仅3例患者出现3级以上手足综合征,严重周围神经病变未见发生。类似的小规模XelQuali试验^[7]则采用4个周期的短疗程诱导疗法,结果显示mPFS和mOS分别为8.1个月和23.1个月,从诱导治疗到维持治疗期间,大部分不良反应明显减轻,维持期间3级不良反应仅有手足综合征(9%)和神经毒性(3%),研究者指出对未经治疗的mCRC,短疗程诱导治疗后序贯卡培他滨维持治疗是一种有效且不影响患者生活质量的方法。此外,2015年ASCO会议上发布了第1个随机评估一线XELOX或FOLFOX方案完成后给予卡培他滨维持治疗和观察的初步结果,共纳入275例患者,维持治疗组较观察组的mPFS明显延长(11个月 vs 8个月),提示卡培他滨维持治疗能改善患者生存结果。

同时由于具有口服方便,无需住院,患者耐受性和依从性良好等优点,卡培他滨成为目前临床应用最为广泛的维持治疗策略。

2 分子靶向药物维持治疗

2.1 贝伐单抗(bevacizumab)单药维持治疗

贝伐单抗是一种重组的人源化单克隆抗体,可选择性结合血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)并阻断其活性,减少新生血管生成,抑制肿瘤生长。贝伐单抗单独使用作用甚微,甚至无效,但与化疗药物联用时可提高化疗药的敏感性。贝伐单抗联合标准化疗方案在一线和二线治疗中可进一步延长mCRC患者的生存期,但其在维持治疗中的疗效还存在争议。

MACRO TTD试验^[8]是一项评估贝伐单抗联合XELOX方案一线治疗6个周期后使用贝伐单抗单药维持治疗与持续化疗的非劣效性III期研究,480例纳入患者的结果显示,贝伐单抗单药维持组与持续化疗组的mPFS分别为9.7个月和10.4个月,其HR的95%可信区间上限($HR=1.10, 95\%CI:0.89\sim1.35$)大于预设非劣效性界值(1.32),不能得出贝伐单抗单药维持治疗的非劣效性结论,维持组和持续化疗组的mOS相当。贝伐单抗单药维持治疗的非劣效性虽未得到证实,但患者的mPFS、mOS未折损且3~4级感觉神经毒性(8% vs 26%, $P<0.0001$)、疲劳(4% vs 10%, $P=0.01$)及手足综合征(7% vs 13%, $P=0.03$)更少,故研究者认为贝伐单抗单药维持治疗可行,但仍需进一步研究证明。

另外,有研究比较了贝伐单抗单药维持治疗与停药观察之间的优劣。Moscetti等^[9]回顾分析了220例mCRC患者经贝伐单抗联合标准方案诱导化疗4~6个月后接受贝伐单抗单药维持治疗与观察的疗效,两组的mPFS分别为13个月和8个月($P<0.0001$),有统计学差异,2年生存期相似,维持组严重不良反应未见增加,提示含贝伐单抗方案诱导治疗后使用贝伐单抗单药维持治疗是安全且有效的。然而,针对262例mCRC患者的SAKK 41/06研究^[10]显示贝伐单抗单药维持组的中位疾病进展时间仅延长不足5周,未能证明贝伐单抗单药维持治疗非劣效于观察,mOS也仅延长了1.6个月,严重不良反应虽少见,但

贝伐单抗维持治疗费用明显增加, 研究者认为贝伐单抗单药维持治疗没有意义, 需寻找有效的维持策略。这两项研究均表明单用贝伐单抗维持治疗未增加严重不良反应, 但生存获益结果并不一致, 需更大规模临床研究进行验证。

2.2 西妥昔单抗(cetuximab)单药维持治疗

西妥昔单抗是一种人—鼠嵌合型 IgG₁ 单克隆抗体, 竞争性阻断表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR), 抑制 EGFR 通路传导而发挥抗肿瘤作用。COIN-B 研究^[11] 纳入 169 例 KRAS 野生型晚期结直肠癌患者, 给予西妥昔单抗联合 mFOLFOX6 一线治疗 12 个周后接受西妥昔单抗单药维持治疗和观察, 10 个月时无失败生存率分别为 52% 和 50%, 均达到 10 个月时无失败生存率临界值(50%), 前者的中位无失败生存期(14.3 个月 vs 12.2 个月)、mPFS (5.8 个月 vs 3.1 个月)、mOS (22.2 个月 vs 16.8 个月) 均优于后者, 不良反应相似, 表明西妥昔单抗维持治疗可使患者获益。2014 年 ESMO 会议上汇报的 MACRO-2 研究则是评估西妥昔单抗单药维持治疗(129 例)和持续化疗(64 例)的疗效, 9 个月时无疾病进展的患者比例分别为 63.8% 和 71.9%, 维持治疗达到非劣效性终点, mPFS 和 mOS 差异无统计学意义, 维持组 3~4 级神经毒性显著减少(1.6% vs 14.5%), 提示西妥昔单抗维持治疗具有良好的安全性和有效性。此外, NORDIC-VII 试验^[12] 还比较了西妥昔单抗联合持续或间断北欧标准 FLOX 方案一线治疗 mCRC 的有效性。虽最终得出西妥昔单抗联合 FLOX 方案并不能带来显著获益, 且疗效不受 KRAS 状态的影响, 但西妥昔单抗维持治疗组与持续化疗组的 mPFS 无统计学差异(7.3 个月 vs 8.3 个月), mOS (20.3 个月 vs 19.7 个月) 和 ORR(47% vs 49%) 也相似, 提示西妥昔单抗维持治疗可能起到了一定作用。随后, 作为 NORDIC-VII 研究的补充, 研究者设计了 NORDIC-7.5 试验^[13], 旨在探索西妥昔单抗双周维持治疗的可行性, 结果显示 ORR 为 62%, mPFS 为 8 个月, mOS 为 23.2 个月, 3~4 级神经毒性(5% vs 14%) 和皮疹(9% vs 29%) 发生率较 NORDIC-VII 试验降低, 表明西妥昔单抗双周维持治疗方法有效, 但西妥昔单抗双周疗法联合 FOLFOX 或 FOLFIRI 方案还有待进一步验证。从上述研究可看出, 西妥昔单抗单周或双周维持治疗具

有潜在应用价值, 值得探索。

2.3 不同分子靶向药物联合维持治疗

VEFR 和 EGFR 通路存在广泛的交互作用, 学者们试图通过双重靶向治疗以增强抗肿瘤效应。厄洛替尼为小分子酪氨酸激酶抑制剂, 通过抑制 EGFR 通路而抗肿瘤生长。Nordic ACT 研究^[14] 探索了贝伐单抗联合厄洛替尼维持治疗和贝伐单抗单药维持治疗的效果, 结果显示两组的 mPFS 分别为 5.7 个月和 4.2 个月, mOS 分别为 21.5 个月和 22.8 个月, 均无统计学差异, 联合组皮疹、腹泻、食欲减退等不良反应发生更多, 3~4 级不良反应明显增多(53% vs 13%), 提示加入厄洛替尼并未带来额外获益, 反而使毒性风险显著增加, 但该研究样本量较小, 不能用于指导临床治疗。2014 年 ESMO 会议上公布的 DREAM 研究与 Nordic ACT 研究设计相似, 但生存获益结果不同。该试验共纳入 452 例患者, 结果显示联合组的 mPFS 改善优于单药组(6.9 个月 vs 4.9 个月, $P=0.012$), 贝伐单抗联合厄洛替尼维持治疗具有优效性, mOS 也明显延长(24.9 个月 vs 22.1 个月, $P=0.035$), 但联合组皮疹(89% vs 9%) 和腹泻(59% vs 14%) 发生率明显增加, 研究者认为贝伐单抗联合厄洛替尼或许为结直肠癌维持治疗提供了另一种新思路, 但治疗相关不良反应的增加可能会限制其临床应用。

3 分子靶向药物联合化疗药物维持治疗

3.1 贝伐单抗联合化疗药物维持治疗

CONCEPT 试验^[15] 旨在研究使用贝伐单抗联合 mFOLFOX6 方案一线治疗 8 个周期后给予贝伐单抗联合 5-Fu/LV 维持治疗(71 例)与持续化疗(68 例)的疗效, 结果为维持治疗组的中位治疗失败时间(5.7 个月 vs 4.2 个月, $P=0.0026$)、中位疾病进展时间(12.0 个月 vs 7.4 个月, $P=0.047$) 均优于持续化疗组, 3~4 级外周感觉神经毒性明显降低(20.2% vs 42.4%), 提示贝伐单抗联合 5-Fu/LV 维持治疗有效。“Stop and Go”研究^[16] 也得出了类似结果, 维持治疗组(61 例)和持续化疗组(62 例)的 mPFS 分别为 11.0 个月和 8.3 个月($P=0.002$), 有统计学差异, ORR 和 mOS 相似, 前者 3~4 级不良反应降低了 14%, 表明与持续化疗相比, 贝伐单抗联合卡培他滨

维持治疗更具优势,可较好巩固一线治疗的疗效,延缓肿瘤进展,减轻化疗药物的不良反应。

CAIRO3 试验^[17]则评估了贝伐单抗联合卡培他滨维持治疗(279 例)和观察(279 例)的效果。从随机分组至再继续原方案进展的时间为 PFS2,维持治疗组表现出明显获益(11.7 个月 vs 8.5 个月, $P < 0.0001$),且可见于所有亚组分析,mOS 延长了 3.5 个月,虽 3 级手足综合征增加(23% vs 0),但两组患者生存质量评分相似,表明贝伐单抗联合卡培他滨维持治疗具有临床非劣效性,能改善患者生存预后,且不影响生活质量。

2014 年 ASCO 会议上发布的 AIO 0207 试验旨在对比贝伐单抗联合 5-Fu 或卡培他滨维持治疗与贝伐单抗单药维持治疗或观察的优劣性。从随机分组至二次进展的时间为 TFS;从随机分组至首次进展的时间为 PFS1。473 例入组患者的结果显示 3 组 TFS 分别为 6.8 个月、6.5 个月和 6.1 个月,与贝伐单抗联合 5-Fu 或卡培他滨维持治疗相比,贝伐单抗单药维持治疗达到非劣效性,单纯观察未达到非劣效性;PFS1 分别为 6.2 个月、4.8 个月和 3.6 个月,贝伐单抗联合 5-Fu 或卡培他滨维持治疗优于贝伐单抗单药维持治疗,且优于观察;mOS 分别为 23.8 个月、26.2 个月和 23.1 个月,无统计学差异;3 组生存质量评分相似。据此可知贝伐单抗联合 5-Fu 或卡培他滨维持治疗能延缓肿瘤进展,安全性可接受,可作为标准维持治疗策略。

上述研究均肯定了贝伐单抗联合氟尿嘧啶类化疗药物进行维持治疗的安全性及有效性,可看出此方案可能是目前最佳的维持治疗模式,具有广阔的临床应用前景。

3.2 恩扎妥林联合贝伐单抗+5-Fu/LV 维持治疗

恩扎妥林是一种口服的丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂,具有抗肿瘤增殖、血管生成和促凋亡等作用。在完成贝伐单抗联合 FOLFOX 或 FOLFIRI 方案诱导治疗后,58 例患者接受恩扎妥林联合贝伐单抗+5-Fu/LV 维持治疗,59 例患者接受安慰剂联合贝伐单抗+5-Fu/LV 维持治疗的 II 期研究^[18]显示,两组的 mPFS 相似(5.8 个月 vs 8.1 个月),恩扎妥林组的血栓或栓塞发生率明显增加(15.8% vs 1.7%, $P = 0.008$),表明恩扎妥林的加入并未取得显著临床效益,可能不合同贝伐单抗+5-Fu/LV 联用作为维持

治疗方案的选择。

4 结 语

对于失去手术机会的 mCRC 患者,维持治疗是一种安全、有效的新型治疗模式。从目前研究现状和临床实践看,氟尿嘧啶类药物尤其卡培他滨在 mCRC 维持治疗中应用最为广泛,但使用细节尚无定论;贝伐单抗单药维持治疗仍存在争议;较多研究支持贝伐单抗联合氟尿嘧啶类药物作为维持治疗的标准策略,但仍需大样本量临床研究提供更高水平的循证医学证据;西妥昔单抗、厄洛替尼、恩扎妥林等分子靶向药物在维持治疗中的价值亦待大量研究来验证。如何选择维持治疗的适合人群、最佳方案、使用时机及持续时间等问题将是未来研究的重要课题。

参考文献:

- [1] Jeong WJ, Cha PH, Choi KY. Strategies to overcome resistance to pidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy in metastatic colorectal cancer[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(29): 9862-9871.
- [2] O'Neil BH, Goldberg RM. Innovations in chemotherapy for metastatic colorectal cancer: an update of recent clinical trials[J]. Oncologist, 2008, 13(10): 1074-1083.
- [3] De Gramont A, Figuer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2000, 18(16): 2938-2947.
- [4] Tournigand C, Cervantes A, Figuer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a Stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(3): 394-400.
- [5] Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Mineur L, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 study[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(34): 5727-5733.
- [6] Li YH, Luo HY, Wang FH, et al. Phase II study of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) as first-line treatment and followed by maintenance of capecitabine in patients with metastatic colorectal cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2010, 136(4): 503-510.

- [7] Waddell T, Gollins S, Soe W, et al. Phase II study of short-course capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) followed by maintenance capecitabine in advanced colorectal cancer: XelQuali study[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 67(5): 1111–1117.
- [8] Díaz-Rubio E, Gómez-España A, Massutí B, et al. First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study[J]. *Oncologist*, 2012, 17(1): 15–25.
- [9] Mosti L, Nelli F, Fabbri MA, et al. Maintenance single-agent bevacizumab or observation after first-line chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: a multicenter retrospective study[J]. *Invest New Drugs*, 2013, 31(4): 1035–1043.
- [10] Koeberle D, Betticher DC, von Moos R, et al. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06)[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(4): 709–714.
- [11] Wasan H, Meade AM, Adams R, et al. Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): a randomised phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(6): 631–639.
- [12] Tveit KM, Guren T, Glimelius B, et al. Phase III trial of cetuximab, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(15): 1755–1762.
- [13] Pfeiffer P, Sorbye H, Qvortrup C, et al. Maintenance therapy with cetuximab every second week in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-7.5 study by the Nordic Colorectal Cancer Biomodulation Group[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2015, 14(3): 170–176.
- [14] Johnsson A, Hagman H, Frödin JE, et al. A randomized phase III trial on maintenance treatment with bevacizumab alone or in combination with erlotinib after chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer: the Nordic ACT Trial[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(9): 2335–2341.
- [15] Hochster HS, Grothey A, Hart L, et al. Improved time to treatment failure with an intermittent oxaliplatin strategy: results of CONCePT[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(6): 1172–1178.
- [16] Yalcin S, Uslu R, Dane F, et al. Bevacizumab+capecitabine as maintenance therapy after initial bevacizumab+XELOX treatment in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer: phase III ‘Stop and Go’ study results—a Turkish Oncology Group Trial[J]. *Oncology*, 2013, 85(6): 328–335.
- [17] Simkens LH, van Tinteren H, May A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group[J]. *Lancet*, 2015, 385(9980): 1843–1852.
- [18] Wolff RA, Fuchs M, Di Bartolomeo M, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2 study of maintenance enzastaurin with 5-fluorouracil/leucovorin plus bevacizumab after first-line therapy for metastatic colorectal cancer[J]. *Cancer*, 2012, 118(17): 4132–4138.

《肿瘤学杂志》关于提交“作者投稿无学术不端行为承诺书”的申明

本刊已开通网上在线投稿系统 (<http://www.chinaoncology.cn>), 作者登录网站后, 请在左上角选择《肿瘤学杂志》, 选中后进入首页, 首次投稿作者请先注册, 在完成稿件上传、作者信息填写等程序后, 请您在网站首页 (<http://www.chinaoncology.cn>) “下载中心”栏中下载《肿瘤学杂志》的“作者投稿无学术不端行为承诺书文档”, 填写后 1 周内连同单位介绍信、基金证明复印件快递寄至本刊编辑部, 本刊确认收到上述材料后, 该文稿才能进入审稿编辑流程。