

靶向抗肿瘤单克隆抗体类药物联合常规化疗方案治疗转移性结直肠癌的临床进展

赵源浩*(山东省千佛山医院药学部, 济南 250014)

中图分类号 R735;R979.1 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2018)14-2012-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2018.14.31

摘要 目的:为靶向单克隆抗体(简称“单抗”)类药物用于转移性结直肠癌的临床治疗提供参考。方法:以“转移性结直肠癌”“单克隆抗体”“贝伐珠单抗”“雷莫芦单抗”“西妥昔单抗”“帕尼单抗”等的中英文关键词组合检索PubMed、CNKI数据库和万方数据库,检索时限设为2013—2018年。获得有效文献42篇,基于此对临床常用靶向单抗类药物联合常规方案化疗治疗转移性结直肠癌的临床进展进行综述。结果与结论:目前临床上常用的治疗转移性结直肠癌的靶向单抗类药物主要分为抗血管内皮生长因子受体类单抗(代表药物包括贝伐珠单抗、雷莫芦单抗等)、抗表皮生长因子受体类单抗(代表药物包括西妥昔单抗、帕尼单抗等)以及其他类单抗(包括派姆单抗、纳武单抗等)。与单纯化疗方案比较,靶向单抗类药物与常规化疗方案联合治疗转移性结直肠癌能明显提高临床疗效,改善患者远期生存指标,且联用后毒副作用多数可控、可耐受,从而为结直肠癌患者的临床治疗提供了新的选择。今后需更多关注靶向单抗类药物安全性的提高及个体化治疗方案的合理制订。

关键词 转移性结直肠癌;常规化疗;单克隆抗体;靶向;临床应用

结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)是临床上常见的胃肠道恶性肿瘤之一,由于其早期症状不显著,因此很多患者在确诊时已经发展为晚期结直肠癌或转移性结直肠癌(Metastatic colorectal cancer, mCRC)^[1]。临床上治疗mCRC以常规化疗为主,方案以5-氟尿嘧啶(5-FU)为核心药物,联合奥沙利铂或伊立替康等,如FOLFOX方案(5-FU+奥沙利铂+亚叶酸钙)、FOLFIRI方案(5-FU+伊立替康+亚叶酸钙)等。此类常规化疗方案虽然在一定程度上提高了临床疗效,但患者的中位生存期仍不足2年^[2]。随着肿瘤分子生物学的发展,分子靶向药物如单克隆抗体(简称“单抗”)类药物介入mCRC治疗的临床研究取得了显著效果。有研究表明,与常规化疗药物相比,单抗类药物能更特异性地杀伤肿瘤细胞,具有靶向抗肿瘤作用,联合常规化疗药物可明显延长mCRC患者的生存时间^[3]。笔者以“转移性结直肠癌”“单克隆抗体”“贝伐珠单抗”“雷莫芦单抗”“西妥昔单抗”“帕尼单抗”等的中英文关键词组合检索PubMed、CNKI数据库和万方数据库,检索时限设为2013—2018年,获得有效文献42篇。基于此,本文围绕近年来国内外临床常用靶向单抗类药物联合常规化疗方案治疗mCRC的临床进展进行归纳、总结,以期为该类药物的临床应用提供参考。

1 治疗mCRC的主要靶向单抗类药物

目前用于治疗mCRC的靶向单抗类药物主要分为抗血管内皮生长因子受体(Vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR)类单抗(包括贝伐珠单抗、雷莫芦单抗等)和抗表皮生长因子受体(Epidermal growth factor receptor, EGFR)类单抗(包括西妥昔单抗、帕尼单抗等)。

目前,采用靶向单抗类药物治疗CRC前一般需对患者进行ras基因检测,再根据基因检测结果选择不同类型的单抗类药物进行治疗^[4]。美国FDA批准用于临床治疗mCRC的几种常用靶向单抗类药物概况见表1[注:其中在我国获批进口上市的有贝伐珠单抗(商品名:安维汀)和西妥昔单抗(商品名:爱必妥)]。

2 抗VEGFR类靶向单抗类药物的临床应用

2.1 抗VEGFR类靶向单抗类药物概况

VEGFR是一种特异性的促血管内皮细胞生长因子受体,有增加血管通透性的作用,是肿瘤血管生成的主要调控因子,与肿瘤血管内皮细胞迁移、增殖和形成密切相关^[5]。研究发现,VEGFR在多种肿瘤细胞如肝癌、胃肠道癌、乳腺癌、生殖系统肿瘤等细胞中的表达量远远高于非肿瘤细胞,且与肿瘤恶性程度呈正相关^[7]。刘志等^[8]采用免疫组织化学方法检测结肠癌组织和癌旁正常组织中VEGFR的表达情况,结果显示VEGFR在结肠癌组织中的表达明显高于癌旁正常组织,表明该指标与结肠癌的发生密切相关,可作为结肠癌评估预后的检测指标。肿瘤组织的生长需要新生血管提供氧气和营养物质,一旦切断其新生血管,肿瘤将会因失去营养供给而停止生长甚至萎缩死亡。抗VEGFR类靶向单抗类药物进入体内后可特异性与肿瘤细胞的VEGFR相结合并抑制其生物活性,从而减少或终止肿瘤血管的形成,发挥抗肿瘤作用^[9]。

抗VEGFR类靶向单抗类药物中的主要代表为贝伐珠单抗和雷莫芦单抗。贝伐珠单抗是重组的人源化单抗,于2004年2月获得美国FDA批准,是第一个批准上市的抗VEGFR类分子靶向药物。雷莫芦单抗是完全人源化免疫球蛋白G1(IgG1)单抗,能够特异性阻断VEGFR-2及下游血管生成相关通路。

* 副主任药师。研究方向:医院药学。电话:0531-89269359。E-mail:qyzhayuanhao@163.com

表1 治疗mCRC的主要几种常用靶向单抗类药物概况

药物名称	作用机制	适应证	批准年份
贝伐珠单抗(Bevacizumab)	重组人源化抗VEGFR单抗	与以5-FU为基础的化疗方案联合,用于mCRC患者的一线治疗	2004
		与以5-FU为基础的化疗方案联合,用于mCRC患者的二线治疗	2006
		与以5-FU+伊立替康或5-FU+奥沙利铂为基础的化疗方案联合,用于治疗经贝伐珠单抗一线治疗后出现疾病进展的mCRC患者	2013
雷莫芦单抗(Ramucirumab)	VEGFR-2拮抗剂	与FOLFIRI方案联合,用于治疗贝伐珠单抗、5-FU或奥沙利铂治疗后出现疾病进展的mCRC患者	2015
西妥昔单抗(Cetuximab)	嵌合型抗EGFR单抗	单用或联合伊立替康,用于治疗EGFR过表达的、对以伊立替康为基础的化疗方案耐药的mCRC患者	2004
帕尼单抗(Panitumumab)	人源化抗EGFR单抗	与FOLFIRI方案联合用于K-ras基因野生型、EGFR过表达的mCRC患者的一线治疗	2012
		单用于治疗EGFR过表达且以奥沙利铂、5-FU或伊立替康为基础的化疗方案治疗后出现疾病进展的mCRC患者	2006
		与FOLFOX方案联合,用于K-ras基因野生型mCRC患者的一线治疗	2013

2.2 贝伐珠单抗或雷莫芦单抗联合常规化疗方案治疗mCRC的临床应用

2.2.1 贝伐珠单抗联合常规化疗方案

无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)是评估恶性肿瘤患者远期生存的重要指标。Jang HJ等^[9]对涉及3 710例患者的9项临床试验进行Meta分析后发现,与单纯常规化疗药物相比,贝伐珠单抗联合常规化疗药物能够显著延长mCRC患者的PFS($P<0.0001$)和OS($P=0.0001$)。这提示,贝伐珠单抗联合常规化疗治疗mCRC可提高患者的远期疗效指标,改善患者的远期生存情况。曹茹等^[10]对84例mCRC患者采用贝伐珠单抗联合FOLFOX6方案治疗的临床效果进行了观察。其中对照组患者给予奥沙利铂(100 mg/m^2),静脉滴注,d1+亚叶酸钙(400 mg/m^2)静脉滴注,d1+5-FU($2\ 400\sim 3\ 000\text{ mg/m}^2$)持续静脉滴注,d1,每2周重复用药,连续治疗3~5次;观察组患者在对照组用药基础上,加用贝伐珠单抗(5 mg/kg)静脉滴注,每2周重复用药,连续治疗3~5次。结果显示,观察组患者的缓解率(46.67%)和总有效率(86.67%)均显著高于对照组(缓解率为14.81%、总有效率为62.96%),差异均有统计学意义($P<0.05$)。

Iwamoto S等^[11]进行的III期临床试验结果显示,贝伐珠单抗联合FOLFIRI方案可用于贝伐珠单抗联合奥沙利铂一线治疗mCRC失败后的二线治疗。该研究发现,贝伐珠单抗以不同剂量(5、10 mg/kg)与FOLFIRI方案联合后,患者的PFS组间比较差异无统计学意义,因此推荐贝伐珠单抗5 mg/kg作为mCRC的二线治疗联合剂量。

临床研究发现,相对于右半结肠癌患者,左半结肠癌患者对常规化疗方案和靶向单抗类药物可能更敏感,但目前对于贝伐珠单抗联合常规化疗方案对左侧结肠癌还是右侧结肠癌患者更有效,尚存在争议。例如Uli-vi P等^[12]研究发现,对右侧结肠癌患者采用贝伐珠单抗联合常规化疗方案的疗效优于左侧结肠癌患者。He WZ等^[13]针对这一争议,对比分析了2005年1月—2013年12月期间在中山大学癌症中心采用单纯常规化疗方案治疗的740例mCRC患者(CT组)和采用贝伐珠单抗联合常规化疗方案治疗的244例mCRC患者(CT+B组)的疗效。结果显示,右侧结肠癌患者采用两种治疗方案

治疗后OS没有显著差异;而对于左侧结肠癌和直肠癌患者,CT+B组患者治疗后OS显著长于CT组。经分析,出现这种结果的原因可能与贝伐珠单抗的靶点受体在左侧结肠及直肠中的表达量高于右侧结肠有关^[14]。

2.2.2 雷莫芦单抗联合常规化疗

雷莫芦单抗可以用于mCRC患者采用贝伐珠单抗一线治疗失败后的二线治疗,其与常规化疗方案联用可显著延长患者的PFS和OS。Taberbero J等^[15]开展的一项RAISE临床III期研究将采用贝伐珠单抗联合奥沙利铂和5-FU一线治疗后疾病进展的1 072例mCRC患者随机分为两组,对照组采用FOLFIRI方案进行常规化疗,观察组采用FOLFIRI方案联合静脉注射雷莫芦单抗(8 mg/kg)。结果显示,观察组和对照组患者的OS分别为13.3个月和11.7个月[风险比(HR)=0.84,95%置信区间(CI)(0.73~0.98), $P=0.02$],PFS分别为5.7个月和4.5个月[HR=0.79,95% CI(0.70~0.90), $P=0.0005$];此外,该研究中发现的不良反应均为临床已知的不良反应,表明雷莫芦单抗治疗mCRC的毒副作用是可控的。Garcia-Carbonero R等^[16]开展的一项II期临床研究评价了雷莫芦单抗联合FOLFOX6方案用于mCRC患者的一线治疗。该项研究纳入了48例未接受过其他化疗方案的mCRC患者,在FOLFOX6方案基础上给予静脉滴注雷莫芦单抗(8 mg/kg),每2周1次,结果显示雷莫芦单抗能够提高常规化疗方案的疗效,延长患者的PFS并提高总生存率。

2.3 安全性评价

贝伐珠单抗联合常规化疗方案可能引起的血液毒性反应主要表现为白细胞减少,非血液毒性反应包括发热、皮疹、胃肠道反应。Hurwitz H等^[17]和赵玲玲^[18]报道,贝伐珠单抗联合常规化疗方案可能引起严重而罕见的非血液毒性反应,如胃肠道穿孔、创口难愈合、咯血等。魏雪等^[19]对108例接受贝伐珠单抗联合常规化疗方案的mCRC患者进行不良反应观察,结果发现血液毒性反应以中性粒细胞减少(61.1%)和白细胞减少(47.3%)发生率较高,其他非血液毒性反应以恶心(76.9%)和呕吐(44.5%)发生率较高;3~4级血液毒性反应主要包括中性粒细胞减少(13.0%)和白细胞减少(5.6%),其他3~4级非血液毒性反应如恶心的发生率为2.8%。其中与贝伐珠单抗相关的不良反应主要考虑为高血压(13.0%)、

出血(12.0%)、蛋白尿(7.4%)等。该项研究结果提示,贝伐珠单抗联合常规化疗方案治疗mCRC的严重不良反应发生率较低,安全性相对较高。

雷莫芦单抗联合常规化疗方案的安全性和耐受性较好,停药后不良反应即消失;最常见的血液毒性反应为中性粒细胞减少、白细胞减少,其他非血液毒性反应有高血压、疲劳、头疼、过敏反应和腹泻等^[15]。一项单臂Ⅱ期临床试验观察了雷莫芦单抗联合FOLFOX6方案一线治疗mCRC患者的不良反应,结果显示患者的血液毒性反应主要表现为中性粒细胞减少(3级,33.3%;4级,8.3%),其他非血液毒性反应表现为高血压(3级,16.7%)和神经性病变(3级,12.5%)^[16]。结果提示,与贝伐珠单抗等其他抗VEGFR类靶向单抗类药物治疗后引发的不良反应相比,雷莫芦单抗对患者生活质量影响更小,有利于患者后续治疗用药。

3 抗EGFR类靶向单抗类药物的临床应用

3.1 抗EGFR类靶向单抗类药物概况

EGFR是一种糖蛋白,属于酪氨酸激酶型受体,是表皮生长因子受体家族成员之一,主要分为ERBB2/HER2、ERBB3/HER3和ERBB4/HER4几个亚型(其中ERBB是原癌基因*erbB*编码的细胞膜受体,HER是人表皮生长因子受体)^[20]。研究表明,EGFR在上皮来源的许多实体肿瘤如头颈部癌、CRC中高表达或异常表达,与癌细胞的增殖、肿瘤血管生成、肿瘤侵袭和转移有关^[21]。Chan DLH等^[22]的研究表明,抗EGFR类靶向单抗类药物联合常规化疗方案能够延长mCRC患者的PFS、OS,并提高肿瘤应答率(RR)。

抗EGFR类靶向单抗类药物中的主要代表为西妥昔单抗和帕尼单抗。西妥昔单抗是一种重组的人鼠嵌合型IgG1单抗,通过抑制内源性配体与EGFR的结合从而抑制EGFR的磷酸化激活,进而抑制肿瘤细胞的生长和转移以及肿瘤血管生成^[23];此外,西妥昔单抗可恢复耐药肿瘤细胞对抗肿瘤药物的敏感性,与放疗联合发挥协同抗肿瘤作用^[24]。帕尼单抗是一种完全人源化IgG2单抗,与EGFR也有高度亲和性,被美国FDA批准用于治疗*K-ras*基因野生型的mCRC患者,该药可联合FOLFOX方案用于mCRC的一线治疗。Peeters M等^[25]的研究表明,FOLFIRI方案联合帕尼单抗对于*ras*基因突变型mCRC患者无效,而对*ras*基因野生型患者疗效显著。Douillard JY等^[26]进行的一项临床Ⅲ期试验则表明,单用帕尼单抗对常规化疗方案治疗效果不佳的mCRC患者也有效果。

3.2 西妥昔单抗或帕尼单抗联合常规化疗方案治疗mCRC的临床应用

国内外的多项研究结果表明,西妥昔单抗或帕尼单抗联合常规化疗方案一线治疗CRC可获得较高的临床获益率。高德荣^[27]观察了西妥昔单抗联合FOLFOX4方案一线治疗mCRC的临床疗效,其中对照组患者(60例)

选择FOLFOX4方案治疗,试验组患者(60例)则选择西妥昔单抗(首次给药剂量为400 mg/m²,静脉滴注2 h,之后每周给予西妥昔单抗250 mg/m²)联合FOLFOX4方案治疗。结果显示,试验组患者客观缓解率(ORR)及疾病控制率(DCR)均显著高于对照组($P<0.05$),提示其近期疗效显著提高。王学敬等^[28]研究了西妥昔单抗联合不同化疗方案对比单纯FOLFIRI方案治疗结肠癌肝转移的疗效与安全性,结果显示两者不良反应发生率无显著差异;西妥昔单抗联合FOLFOX4方案的总有效率为69.4%、DCR为86.1%,西妥昔单抗联合FOLFIRI方案的总有效率为65.6%、DCR为87.5%,说明西妥昔单抗联合两种化疗方案均能提高临床有效率和控制率,但是未发现两种联用方案之间存在显著差异。

一项基于帕尼单抗(6 mg/kg)联合FOLFOX4方案一线治疗*ras*基因野生型mCRC患者的Ⅲ期临床试验结果显示,联用方案能显著延长患者的PFS和OS^[29]。其中,采用联合方案治疗的患者PFS为10.0个月,而单用常规化疗方案的患者PFS为8.6个月[HR=0.80,95%CI(0.67~0.95), $P=0.01$];采用联合方案治疗的患者OS为23.9个月,而单用常规化疗方案的患者OS为19.7个月[HR=0.88,95%CI(0.73~1.06), $P=0.17$]。Huxley N等^[30]分析了西妥昔单抗和帕尼单抗分别与常规化疗联合治疗*ras*基因野生型mCRC患者的临床疗效和成本-效益,结果显示,两种单抗与常规化疗方案联合的临床疗效优于单用常规化疗方案,但其成本-效益低于后者。

西妥昔单抗和帕尼单抗都可用于*ras*基因野生型mCRC患者的二线治疗。Peeters M等^[31]的研究表明,*ras*基因野生型mCRC患者采用帕尼单抗(6.0 mg/kg)联合FOLFIRI方案进行二线治疗,患者的PFS达到5.9个月,显著高于单用FOLFIRI方案患者的3.9个月[HR=0.73,95%CI(0.59~0.90), $P=0.004$]。秦锐等^[32]对临床资料进行回顾性分析后发现,西妥昔单抗联合多种常规化疗方案一线、二线及二线以上治疗*K-ras*基因野生型mCRC患者,都能获得较好的疗效,且患者对不良反应可耐受,生存预后有所改善。

3.3 安全性评价

西妥昔单抗常见血液毒性反应为嗜中性白血球减少症;非血液毒性反应包括腹泻和痤疮样皮疹,表现为面部、后背及上胸部多发滤泡性或脓疱样皮肤损害,常发生于用药后3~4周内^[33]。陈志刚等^[34]的研究表明,西妥昔单抗治疗的mCRC患者中有92%出现轻度或中度皮疹,发生皮疹的原因可能与皮肤中的EGFR受到抑制后,使真皮组织中中性粒细胞浸润以及表皮角质层分化缺失有关。Zhang D等^[35]对包括8 520例患者的9组随机对照试验进行Meta分析后,未发现西妥昔单抗有增加致命不良反应的风险。史昱旻等^[36]研究了西妥昔单抗联合以奥沙利铂或伊立替康为主的常规化疗方案治疗mCRC的安全性,结果表明西妥昔单抗联合以奥沙利铂

为主的常规化疗方案的不良反应发生率较低,但这一结论尚需大规模随机对照试验进一步验证。

帕尼单抗的主要非血液毒性反应为皮肤毒性(如痤疮样皮疹)、甲沟炎、电解质紊乱和消化道反应^[37]。其中严重的皮肤反应往往会使患者中断治疗,因此从患者依从性角度考虑,应用帕尼单抗治疗时,应注意皮疹的治疗和护理。Yamada M等^[38]研究发现,口服二甲胺四环素联合局部外用激素类软膏预防用药能够降低帕尼单抗导致的Ⅱ度及以上痤疮样皮疹的发生率。

4 其他靶向单抗类药物的临床应用

派姆单抗(Pembrolizumab)是一种程序性死亡受体1(PD-1)类靶向单抗类药物,属于免疫检查点抑制剂,可以激发宿主对恶性肿瘤细胞的免疫反应。一项Ⅱ期临床试验显示,派姆单抗应用于错配修复基因缺陷(dMMR)型或错配修复基因健全型患者的ORR有显著差异(50% vs. 0, $P=0.001$),两组患者的无进展存活率(PFSR)也有显著差异(78% vs. 11%, $P<0.001$)^[39-40]。

另一种PD-1类靶向单抗类药物为纳武单抗(Nivolumab),该药于2017年8月由美国FDA批准用于治疗既往接受过5-FU/奥沙利铂/伊立替康治疗后疾病进展、高频微卫星不稳定(MSI-H)型或dMMR型mCRC儿童或成人患者。一项正在进行的Ⅱ期临床试验评价了纳武单抗单用或者联合伊匹单抗(一种人类细胞毒性T淋巴细胞抗原4阻断型抗体类药物)治疗dMMR型或MSI-H型mCRC患者的疗效,结果表明单用纳武单抗组患者的ORR和DCR分别为31%和68%,而联合用药组患者的ORR和DCR分别为41%和78%^[41]。

5 结语

随着肿瘤靶向药物的深入研究,CRC患者的临床治疗有了新的选择。本研究显示,与单纯常规化疗方案比较,靶向单抗类药物联合常规化疗方案治疗mCRC可明显提高临床疗效,改善患者远期生存指标,且联用后毒副作用多数可控、可耐受。今后的主要研究应更多关注靶向单抗类药物安全性的提高及个体化治疗方案的合理制订,需针对包括结合基因检测技术提高单抗类药物的靶向性、单抗类药物与何种常规化疗方案搭配最适宜、如何选择联合治疗的最佳时机和最优剂量、用于几线治疗效果最佳、如何降低不良反应发生率和耐药率等问题,进行更深入的研究。

参考文献

[1] 李捷,毛春芳. 金龙胶囊治疗结肠癌肝转移的临床观察[J]. 中国药物与临床, 2016, 16(9): 1322-1324.

[2] SALTZ L. Systemic therapy for metastatic colorectal cancer[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013, 11 (Suppl 5): 649-652.

[3] SALTZ LB, LENZ HJ, KINDLER HL, et al. Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 study[J].

J Clin Oncol, 2007, 25(29): 4557-4561.

[4] 殷先利. 晚期结直肠癌的分子靶向治疗[J]. 医学与哲学, 2016, 37(10): 22-27.

[5] CIOMBOR KK, BEKAI-SAAB T. A comprehensive review of sequencing and combination strategies of targeted agents in metastatic colorectal cancer[J]. *Oncologist*, 2018, 23(1): 25-34.

[6] CHEN Y, LIU Y, WANG Y, et al. Quantification of STAT3 and VEGF expression for molecular diagnosis of lymph node metastasis in breast cancer[J]. *Medicine: Baltimore*, 2017, 96(45): e8488.

[7] 张子杰. 结直肠癌组织 VEGF 表达与树突状细胞浸润的临床意义及与血清 VEGF 浓度及其活化水平的相关性[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(9): 1257-1261.

[8] 刘志, 赵春清, 张彬, 等. VEGF、Bmi-1 在结直肠癌组织中的表达及意义[J]. 河北医药, 2016, 38(20): 3104-3106.

[9] JANG HJ, KIM BJ, KIM JH, et al. The addition of bevacizumab in the first-line treatment for metastatic colorectal cancer: an updated meta-analysis of randomized trials[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(42): 73009-73016.

[10] 曹茹, 陈莉林, 叶煌阳, 等. 贝伐珠单抗靶向治疗转移性结肠癌患者的临床研究[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(7): 155-157.

[11] IWAMOTO S, TAKAHASHI T, TAMAGAWA H, et al. FOLFIRI plus bevacizumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after first-line bevacizumab plus oxaliplatin-based therapy: the randomized phase III EAGLE study[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(7): 1427-1433.

[12] ULIVI P, SCARPI E, CHIADINI E, et al. Right vs. left-sided metastatic colorectal cancer: differences in tumor biology and bevacizumab efficacy[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6): 1240.

[13] HE WZ, LIAO FX, JIANG C, et al. Primary tumor location as a predictive factor for first-line bevacizumab effectiveness in metastatic colorectal cancer patients[J]. *J Cancer*, 2017, 8(3): 388-394.

[14] VOLZ NB, STINTZING S, ZHANG W, et al. Genes involved in pericyte-driven tumor maturation predict treatment benefit of first-line FOLFIRI plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Pharmacogenomics J*, 2014, 15(1): 69-76.

[15] TABERNERO J, YOSHINO T, COHN AL, et al. Ramucicromab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6): 499-508.

[16] GARCIA-CARBONERO R, RIVERA F, MAUREL J, et al. An open-label phase II study evaluating the safety and efficacy of ramucicromab combined with mFOLFOX-6 as

- first-line therapy for metastatic colorectal cancer[J]. *Oncologist*, 2014, 19(4):350-351.
- [17] HURWITZ H, FEHRENBACHER L, NOVOTNY W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(23):2335-2342.
- [18] 赵玲玲. 1例贝伐单抗联合化疗治疗晚期结肠癌出现消化道出血患者的护理[J]. *大家健康*, 2017, 11(3):84.
- [19] 魏雪, 潘莹, 李晓燕, 等. 108例贝伐单抗联合化疗治疗转移性结直肠癌的不良反分析[J]. *今日药学*, 2017, 27(6):404-408, 419.
- [20] YARDEN Y. The EGFR family and its ligands in human cancer: signalling mechanisms and therapeutic opportunities[J]. *Eur J Cancer*, 2001, 37(Suppl 4):3-8.
- [21] YAMAOKA T, OHBA M, OHMORI T. Molecular-targeted therapies for epidermal growth factor receptor and its resistance mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11):2420.
- [22] CHAN DLH, SEGELOV E, WONG RS, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors for metastatic colorectal cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 6:CD007047.
- [23] 李瑾昱, 焦顺昌. 西妥昔单抗疗效预测指标的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2010, 18(5):1026-1028.
- [24] CHIBAUDEL B, TOURNIGAND C, ANDRÉ T, et al. Therapeutic strategy in unresectable metastatic colorectal cancer[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2012, 4(2):75-89.
- [25] PEETERS M, OLINER KS, PRICE TJ, et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in a phase III study of panitumumab with FOLFIRI compared with FOLFIRI alone as second-line treatment for metastatic colorectal cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(24):5469-5479.
- [26] DOUILLARD JY, SIENA S, CASSIDY J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(31):4697-4705.
- [27] 高德荣. 西妥昔单抗联合 FOLFOX4 方案一线治疗转移性结直肠癌的临床疗效[J]. *世界临床医学*, 2017, 11(17):67-68.
- [28] 王学敬, 吴京辉. 西妥昔单抗联合 FOLFOX4 治疗结肠癌肝转移的疗效与安全性[J]. *实用癌症杂志*, 2017, 32(6):1011-1013.
- [29] 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.
- [30] HUXLEY N, CRATHORNE L, VARLEY-CAMPBELL J, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (review of technology appraisal no.176) and panitumumab (partial review of technology appraisal no.240) for previously untreated metastatic colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation[J]. *Health Technol Assess*, 2017, 21(38):1-294.
- [31] PEETERS M, PRICE TJ, CERVANTES A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(31):4706-4713.
- [32] 秦锐, 石燕, 陈丽, 等. 西妥昔单抗联合化疗治疗 K-Ras 野生型转移性结直肠癌的疗效分析[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2014, 19(6):516-523.
- [33] 何干, 杨强, 李启刚, 等. 西妥昔单抗或贝伐单抗联合 FOLFOX 4 方案治疗晚期直肠癌患者的临床观察[J]. *中国药房*, 2016, 27(8):1078-1081.
- [34] 陈志刚, 钟鸣. 西妥昔单抗联合 FUFOX 方案治疗转移性结肠癌临床疗效评估[J]. *现代中西医结合杂志*, 2011, 20(24):2993-2995.
- [35] ZHANG D, YE J, XU T, et al. Treatment related severe and fatal adverse events with cetuximab in colorectal cancer patients: a meta-analysis[J]. *J Chemother*, 2013, 25(3):170-175.
- [36] 史昱昊, 潘胜美. 西妥昔单抗联合不同化疗方案治疗转移性结直肠癌的疗效及安全性观察[J]. *现代实用医学*, 2018, 30(1):72-74.
- [37] 岑华芳, 徐炯源, 邹本燕, 等. 帕尼单抗治疗 K-RAS 野生型转移性结直肠癌的观察与护理[J]. *护士进修杂志*, 2015, 30(17):1596-1598.
- [38] YAMADA M, IIHARA H, FUJII H, et al. Prophylactic effect of oral minocycline in combination with topical steroid and skin care against panitumumab-induced acneiform rash in metastatic colorectal cancer patients[J]. *Anti-cancer Res*, 2015, 35(11):6175-6181.
- [39] LE DT, URAM JN, WANG H. Programmed death-1 blockade in mismatch repair deficient colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(suppl 15):103a.
- [40] LE DT, URAM JN, WANG H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(20):2509-2520.
- [41] OVERMAN MJ, LONARDI S, LEONE F, et al. Nivolumab in patients with DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability high metastatic colorectal cancer: update from CheckMate 142[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(suppl 4):519a.
- [42] ANDRE T, LONARDI S, WONG KYM, et al. Combination of nivolumab (nivo) 1 ipilimumab (ipi) in the treatment of patients (pts) with deficient DNA mismatch repair (dMMR)/high microsatellite instability (MSIH) metastatic colorectal cancer (mCRC): CheckMate142 study[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(suppl 15):3531a.

(收稿日期:2017-12-04 修回日期:2018-05-23)
(编辑:段思怡)