

轉移性大腸直腸癌之治療策略 不同化學治療藥物搭配標靶藥物組合的效益評析

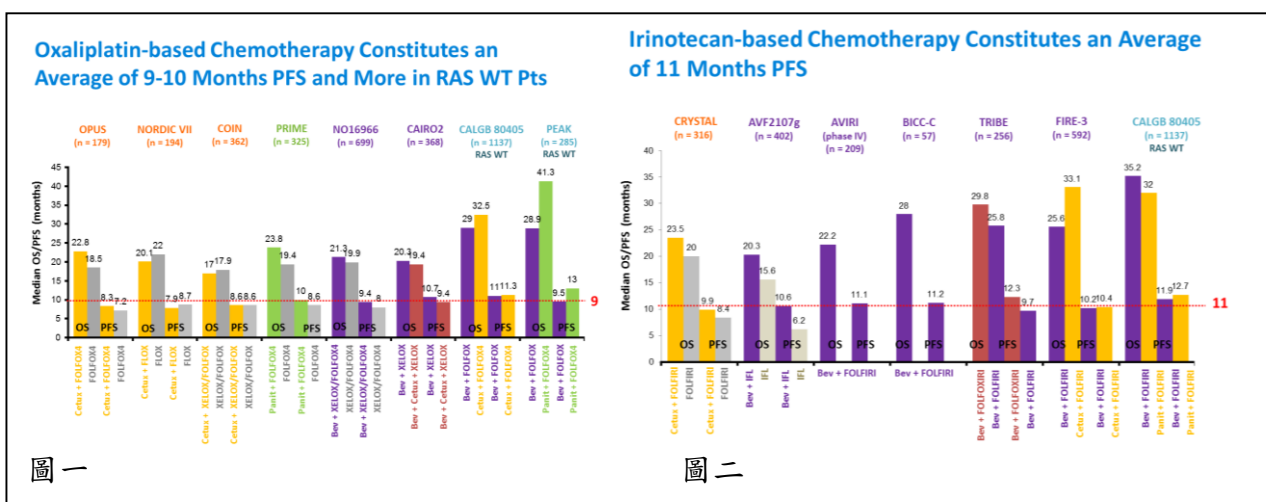
臺大附設醫院腫瘤醫學部 梁逸歆主治醫師

比較轉移性大腸直腸癌的第一線化療組合

轉移性大腸直腸癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)的第一線化療組合主要分為 OX-based(oxaliplatin)及 IRI-based(irinotecan)兩大類化療配方，再搭配兩大類不同的標靶藥物，也就是：EGFR 抑制劑（包括 cetuximab 與 panitumumab）和 VEGF 抑制劑（以 bevacizumab 為主）。而這兩種化療組合與兩大類標靶治療藥物應如何選擇？過往的研究與比較大多是以標靶藥物為主軸，併用不同的化療組合來比較。以 EGFR 抑制劑來看，其中 CRYSTAL 試驗結果顯示，EGFR 抑制劑(cetuximab)加上 IRI-based 化療，相較於單用化療，病患的整體存活期(overall survival, OS)及無惡化存活期(progression-free survival, PFS)皆較佳¹。但 EGFR 抑制劑（尤其是 cetuximab）若加上 OX-based 化療，則治療失敗率較高，效果往往相較於單純使用 ox-based 化療並沒有統計學上顯著好，只有 PRIME 試驗顯示 panitumumab 加上 OX-based 化療具有存活效益²。在 VEGF 抑制劑方面，bevacizumab 無論

是搭配 IRI-based 或 OX-based 化療，相較於單用化療，對於 PFS 皆有助益，但對於 OS 則往往沒有統計學顯著影響³。

倘若將主軸改為以化療組合和不同的標靶藥物搭配使用，對於病患的存活效益確實發現一致性有提高，可觀察到的共同趨勢為 FOLFOX 無論併用何種標靶藥物作為第一線治療的平均 PFS 都很接近，約為 9-10 個月（圖一），而 FOLFIRI 併用標靶藥物作為第一線治療，無論併用哪一類藥物，其 PFS 也都平均約為 11~12 個月（圖二）。



兩項臨床試驗顯示 IRI-based 化療搭配標靶藥物優於 OX-based 化療的趨勢

美國的第二期臨床試驗 MAVERICC 及日本的第三期臨床試驗 WJOG4407G，則進一步直接針對不同的化療組合，比較與標靶藥物 (bevacizumab) 搭配的療效差異。MAVERICC 試驗將未曾治療的 mCRC 患者隨機分配接受 OX-based 或 IRI-based 化療，均搭配使用 bevacizumab，治

療直到疾病惡化為止(progressive disease, PD)。結果發現，IRI-based 化療組的 PFS 和 OS 均較 OX-based 化療組長(median PFS: 12.6 vs. 10.1 months, $p = 0.056$; median OS: 27.5 vs. 23.9 months, $p = 0.086$)⁴。

WJOG4407G 試驗設計與 MAVERICC 相近，但 IRI-based 化療所用劑量較低。結果也顯示 IRI-based 化療組的療效不亞於 OX-based 化療組(median PFS: 12.0 vs. 10.7 months, $p = 0.003$, non-inferiority; median OS: 31.8 vs. 28.9 months, $p = 0.376$)⁵。上述兩項臨床試驗的成果，共同呈現出 IRI-based 化療加上標靶藥物具有較高存活效益的趨勢，且在各個次族群分析都達到共同的結論，證實此種組合普遍適用於各種患者。

對於使用 IRI-based 化療的 mCRC 患者，ETS 可作為較佳治療結果的預測因子

值得注意的是，不同的化療組合對於 early tumor shrinkage(ETS)也有所影響。分析 WJOG4407G 研究中 ETS 和病患存活的關係，發現在 IRI-based 化療組，有 ETS 者的 PFS 和 OS 均顯著較無 ETS 者長(median PFS: 13.0 vs. 10.9 months, $p = 0.004$; median OS: 37.5 vs. 27.3 months, $p = 0.014$)⁶。而在 OX-based 化療組，無論患者是否有 ETS，PFS 和 OS 均無顯著差異。因此對於使用 IRI-based 化療的 mCRC 患者而言，ETS 可作為較佳治療結果的預測因子。

此外，ETS 的比例也提供了另一種評估治療結果的方式。於治療開始後第 8 週進行 ETS 評估，若 $\geq 20\%$ 則與較佳的治療結果相關。大體而言，對於 EGFR 抑制劑(cetuximab 或 panitumumab)搭配和 IRI-based 化療，ETS 可以預測患者的存活預後，可藉此篩選出對治療有反應的患者，進一步給予更積極的治療。而在 OX-based 化療，ETS 則較不具預測價值。

mCRC 第一線化療組合以 IRI-based 療法為優先選擇

藥物毒性也是影響患者使用化療的重要因素，若副作用是可事先預防、控制及治療的，患者的接受度與耐受性會較高。Irinotecan 的主要副作用有腹瀉、血球下降、落髮等，屬於可逆且可治療的副作用。Oxaliplatin 的副作用為不可逆、累積性的神經毒性，會有手腳麻痺的現象，無法治療，若患者有糖尿病，手腳麻痺會更快出現，可能導致跌倒而影響病人治療意願。另一副作用是過敏機率較高，可能導致過敏性休克，一旦對 oxaliplatin 產生過敏，之後便再次使用便會有極大的風險。

mCRC 的化療通常會採取 IRI-based 及 OX-based 兩種療法交替使用的方式。若起始治療選用 IRI-based 化療，第二線會改用 OX-based 化療，第三線再改用 IRI-based 化療，如此一來 OX-based 化療所累積的毒性影響相對較低。在晚期 CRC 患者中有一大族群是由第三期 CRC 復發且曾使用過 OX-

based 化療，進展至第四期後若再使用 OX-based 化療，則累積毒性會非常高。因此，mCRC 較合理的化療順序為第一線選用毒性較低的 IRI-based 化療，讓患者能有較高的機會進入到後線治療。

參考文獻

1. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, et al: Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29(15): 2011-9.
2. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al: Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369(11): 1023-34.
3. Chan DL, Pavlakakis N, Shapiro J, et al: Does the chemotherapy backbone impact on the efficacy of targeted agents in metastatic colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis of the literature. *PLoS One* 2015; 10(8): e0135599;
4. Lenz HJ, Lee FC, Yau L, et al: MAVERICC, a phase 2 study of mFOLFOX6-bevacizumab (BV) vs FOLFIRI-BV with biomarker stratification as first-line (1L) chemotherapy (CT) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2016; 34(Suppl. 4S): Abstract 493.
5. Yamazaki K, Nagase M, Tamagawa H, et al: A randomized phase III trial of mFOLFOX6 plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: West Japan Oncology Group study 4407G (WJOG4407G). *Ann Oncol* 2016; 27(8): 1539-46.
6. Nagase M, Yamazaki K, Tamagawa H, et al: The impact of early tumor on survival in WJOG4407G trial, a randomized phase III trial of mFOLFOX6 plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab in first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: (suppl 3; abstr 679).