生物醫學 2020 年第 13 卷第 4 期：264-267

RAS基因野生型之轉移性大腸直腸癌個人化醫療最佳策略

梁逸歆[1]

[1]台大醫院腫瘤醫學部，台北，台灣

摘要

時至今日，我們能用來治療 mCRC 的藥物越來越多，從化療、標靶治療到免疫療法，都能作為臨床上對抗 mCRC 的武器，然而應如何妥善運用，才能發揮這些武器最大的功效，更加值得深思。臨床上應綜合考量病患整體情況、治療目標、原發腫瘤位置 (左/右側大腸) 以及生物標記，以選出最適當的第一線治療，從過去的臨床試驗看來，僅有約 80%的病人能接受第二線治療，更只有其中 60%左右的比例有機會用到第三線治療，換句話說，假設我們不在第一線使用最強而有力的療法，到了第三線時，能接受治療的病人比例只剩不到一半 (圖一)，即便藥物療效再好，對病人的幫助也有限。有鑑於此，臨床決策應該把最好的治療放在第一線。(生物醫學 2020;13(4):264-267)

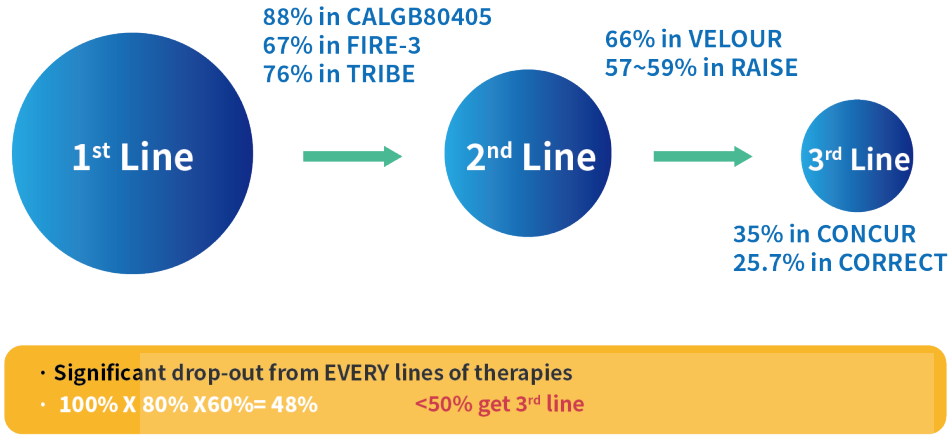
關鍵字：轉移性大腸癌、RAS 野生型、個人化醫療

前言

時至今日，我們能用來治療 mCRC 的藥物越來越多，從化療、標靶治療到免疫療法，都能作為臨床上對抗 mCRC 的武器，然而應如何妥善運用，才能發揮這些武器最大的功效，更加值得深思。根據亞洲臨床證據修編版本之歐洲腫瘤學學會 (Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines) 建議治療流程圖，臨床上應綜合考量病患整體情況、治療目標、原發腫瘤位置 (左/右側大腸) 以及生物標記，以選出最適當的第一線治療，而從 ESMO 指引花費了過半篇幅探討如何選擇第一線療法這點[1,2]，便不難體會第一線治療在 mCRC 長遠治療中扮演多麼重要的角色；事實上，即便所有經診斷出 mCRC 的病患都會接受第一線治療，當疾病惡化後，病人可能會因整體健康情況下降或死亡，而無法繼續接受後線治療。從過去的臨床試驗看來，僅有約 80%的病人能接受第二線治療，更只有其中 60%左右的比例有機會用到第三線治療，換句話說，假設我們不在第一線使用最強而有力的療法，到了第三線時，能接受治療的病人比例只剩不到一半 (圖

通訊作者：梁逸歆 醫師
電話：886-2-2312-3456
地址：10050 台北市中正區忠孝東路二段14號2樓
電子郵件：emperormonarch@gmail.com

2020年11月11日來稿；2020年11月12日修改；2020年11月15日同意刊登



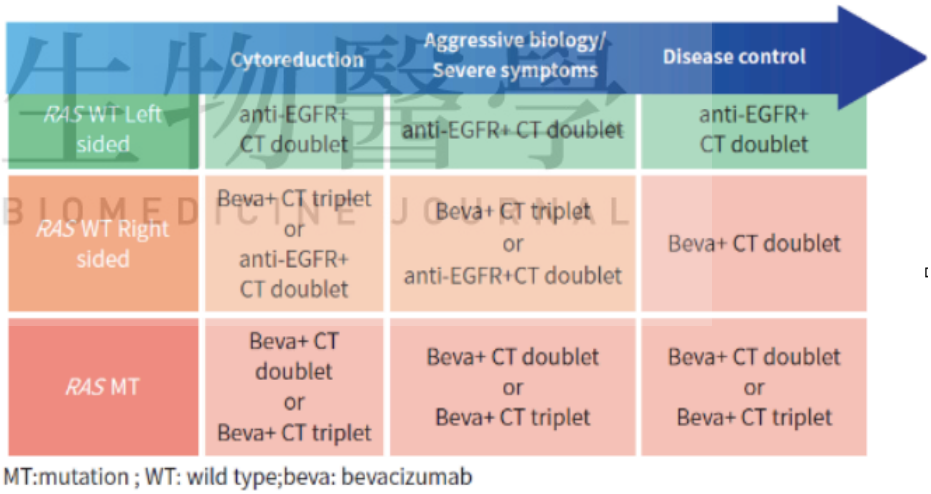
圖一、臨床試驗統計接受各線治療之 mCRC 病患比例

一)，即便藥物療效再好，對病人的幫助也有限。有鑑於此，臨床決策應該把最好的治療放在第一線。

最佳醫療策略

臨床試驗顯示 RAS-WT、原發病灶位於左側大腸之 mCRC 第一線治療應首選 anti-EGFR+化療

然而第一線該用什麼藥物？CAIRO2試驗已證實同時併用化療、抗血管內皮生長因子 (anti-vascular endothelial growth factor,VEGF) 和抗表皮生長因子接受器 (anti-epidermal growth factor receptor,EGFR) 單株抗體不利於預後[3]，僅應使用 anti-VEGF 或 anti-EGFR 其中一種。為了判定應優先選擇哪一類藥物於第一線，有文獻整合分析了這兩類藥物治療的直接對比試驗 CALGB/SWOG 80405、FIRE-3 與 PEAK 的資料，結果發現不論在整體存活期 (overall survival, OS)、無惡化存活期 (progression free survival,PFS) 及整體反應率 (overall response rate,ORR) 方面，原發病灶位於左側大腸的次族群均顯著傾向 anti-EGFR 治

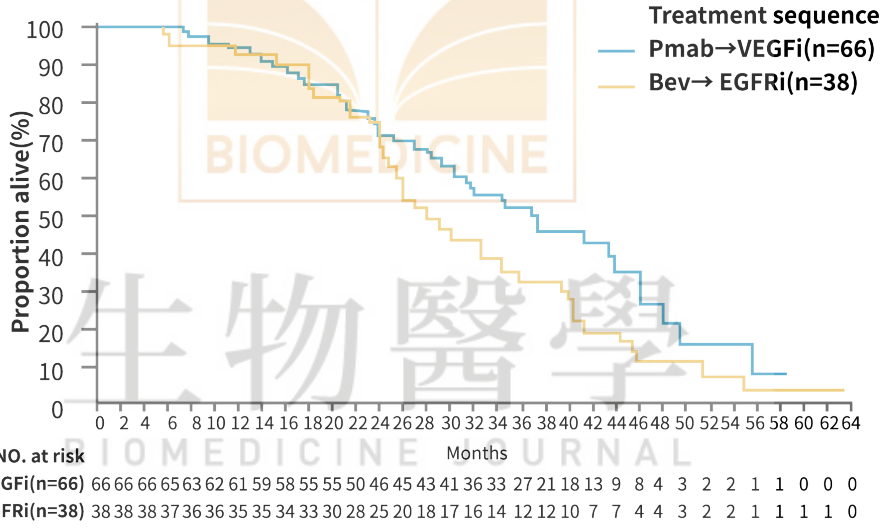


表一、亞洲臨床證據修編版本之ESMO mCRS 治療建議 (adapted from:Ann Oncol.2018 Jan 1;29 (1):44-70)

療，但病灶位於右側大腸次族群僅在 ORR 指標上顯現出傾向 anti-EGFR 之趨勢[4]，據此目前亞洲臨床證據修編版本之 ESMO 指引建議對於 RAS wild type (WT)、病灶位於左側大腸的 mCRC，不論治療目標為何，皆以 anti-EGFR+雙重化療 (doublet chemotherapy) 作為第一線治療；而針對 RAS WT、病灶位於右側大腸者，則視治療目標而定，除 bevacizumab+化療以外，亦可選擇 anti-EGFR+化療 (表一)[1,2]。

臨床試驗及真實世界數據皆支持先用 anti-EGFR、後用 anti-VEGF 的用藥順序

除了第一線治療本身，用藥順序也相當重要。一項 panitumumab 的 3 個臨床試驗 PRIME、PEAK 和 181 的合併分析資料，將受試者區分為 2 類，分別是第一線用 panitumumab 加化療、第二線用 anti-VEGF+化療，以及第一線用 bevacizumab+化療、第二線用anti-EGFR+化療，比較不同用藥順序的療效，結果顯示先用 panitumumab、後用 anti-VEGF 的受試者 OS 表現較佳 (圖二)[5]；而當族群限定為 RAS/BRAF-WT 病患時，兩組 OS 分別為 41.3 及 28.9 個月 (風險比 [harzard ratio, HR] 0.58;p=0.03)，達到統計顯著意義。國內長庚醫院資料庫的回溯性統計分析亦支持這項結論，在總 OS 表現上，也是先用 anti-EGFR、後用 anti-VEGF 的病患展現出顯著較佳之結果 (風險比0.55;p0.008)[6]，其中第一



	ALL *RAS* WT/*BRAF* WT	
	PEAK+PRIME	PEAK+181
	Panitumumab → VEGFi(n=58)	Bevacizumab → EGFRi(n=35)
OS events, n(%)	34(58.6)	32(91.4)
Median OS, months(95% CI)	41.3(31.6 to 46.1)	28.9(24.2 to 39.2)
P value	0.03	
HR(95% CI)	0.58(0.36 to 0.95)	

圖二、PRIME、PRIM、181 合併分析比較不同用藥順序之 OS 結果 (adapted from:ESMO Open.2018 Feb) 24;3 (2):e000297.

線使用 anti-EGFR 的反應率為 70%，而第一線使用 anti-VEGF 的反應率為 59%。

事實上先前已有一些體外研究和動物實驗提出 anti-VEGF 會妨礙 anti-EGFR 進入目標腫瘤和毒殺腫瘤細胞，其背後機轉可能源自於 anti-VEGF 會引發組織缺氧，進一步產生上皮細胞間質轉化 (epithelial-mesenchymal transition,EMT)、減少腫瘤細胞上 EGFR 的表現，而影響 anti-EGFR 的效果[7]，這或許也能解釋為何幾乎所有以 anti-EGFR 作為第二線治療的臨床試驗皆以失敗收場。臺大醫院統計 2016 至 2019 年間接受第一線 panitumumab 治療的 40 位 mCRC 病患，得出 PFS 中位數 16.5 個月、OS 未達統計終點的結果，療效十分理想，可惜台灣健保雖肯給付 anti-EGFR 合併化療用於 mCRC 第一線治療，卻因同樣給付第一線使用 anti-VEGF，而不給付第一線用過 anti-EGFR 的病人於第二線使用 anti-VEGF[8]，這是臨床實務上會面臨的較大問題，也希望未來健保能因應實證數據做出調整，給予病患在適當階段接受最佳療法的機會。

參考文獻

1. Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. Annals of oncology : official journal of the Eur opean Society for Medical Oncology 2018;29:44-70.
2. Van Cutsem E, Cerantes A, Adam R, e t al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2016;27:1386-422.
3. Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. The New England journal of medicine 2009;360:563-72.
4. Jiang W, Yu Q, Ning R, Zhao W , Wei C. Effic acy of bevacizumab versus epidermal growth factor receptor inhibitors for wild-type RAS metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. OncoTargets and therapy 2018;11:4271-81.
5. Peeters M, Forget F, Karthaus M, e t al. Exploratory pooled analysis evaluating the effect of sequence of biological therapies on overall survival in patients with RAS wild-type metastatic colorectal carcinoma. ESMO open 2018;3:e000297.
6. Hsu HC, Liu Y C, Wang CW, et al. Sequential cetuximab/bevacizumab therapy is associated with improved outcomes in patients with wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. Cancer medicine 2019;8:3437-46.
7. Zaniboni A, Formica V. The Best. First. Anti-EGFR before anti-VEGF, in the first-line treatment of RAS wild-type metastatic colorectal cancer: from bench to bedside. Cancer chemotherapy and pharmacology 2016;78:233-44.
8. Scope of benefits. (Accessed Oct 19, 2020, a t https://www.nhi.gov. tw/Content_List.aspx?n=E70D4F1BD029DC37&topn=3FC7D09599D25979.)

BIOMEDICINE 生物醫學 BIOMEDICINE JOURNAL