

# 抗EGFR藥物在轉移性大腸直腸癌轉化性療法之應用

張伸吉 醫師<sup>1</sup>

<sup>1</sup>中國醫藥大學附設醫院，臺中，臺灣

## 摘要

轉移性大腸直腸癌病人整體存活期的大幅躍進，關鍵在於「確立肝臟轉移切除」與「成功發展 mCRC 之生物製劑治療 anti-EGFR 和 anti-VEGF」卻僅有 10%的 mCRC 病患在診斷當下經多專科評估可接受治癒性手術，如何讓另外 90%的轉移性病灶轉化成可手術狀態，正是臨床上面對的重要課題。而在進行轉化治療過程中，需謹記癌症會隨著時間發生動態變化，因此每 2 個月評估病患是否能夠接受治癒性的病灶切除手術，才不會錯失最佳治療時機。(生物醫學 2020;13(4):259-263)

**關鍵字：**轉移性大腸癌、抗 EGFR 藥物、轉化性療法

根據 M.D Anderson Cancer Center 以及 Mayo Clinic 的統計，mCRC 病人的 OS 在西元 2001 年和 2004 年這兩個時間點大幅躍進，關鍵在於「確立肝臟轉移切除」與「成功發展 mCRC 之生物製劑治療 anti-EGFR 和 anti-VEGF」<sup>1</sup>。然而，現今大家雖普遍認同切除肝臟轉移病灶的重要性，卻僅有 10%的 mCRC 病患在診斷當下經多專科評估可接受治癒性手術<sup>2-6</sup>，如何讓另外 90%的轉移性病灶轉化成可手術狀態，正是臨床上面對的重要課題。

## 成功切除肝臟轉移病灶的關鍵在於手術技術與適當的轉化性療法 (Conversion therapy)

何謂「可切除的肝臟轉移病灶」？早年定義是轉移病灶數少於 4 處、無肝外轉移病灶，並可保留至少 1 公分的手術切除邊緣，但隨著時代演進，目前已變成只要能夠做到 R0 切除 (手術切除邊緣無腫瘤細胞)、維持足夠的血液供應與膽汁引流，並保有超過 25% 30%的 (術後) 殘留肝體積 (future liver remnant) 即可<sup>3</sup>，這意味著外科技術在能否切除肝臟轉移病灶扮演重要角色。另外，法

國 René Adam 教授早年對 1439 名病患的研究發現，一開始經評估為無法切除的 mCRC 接受轉化性化療後，能讓 13%的病灶轉變為可切除<sup>4</sup>，因此選用適當的轉化性療法也是決定預後的一大關鍵。

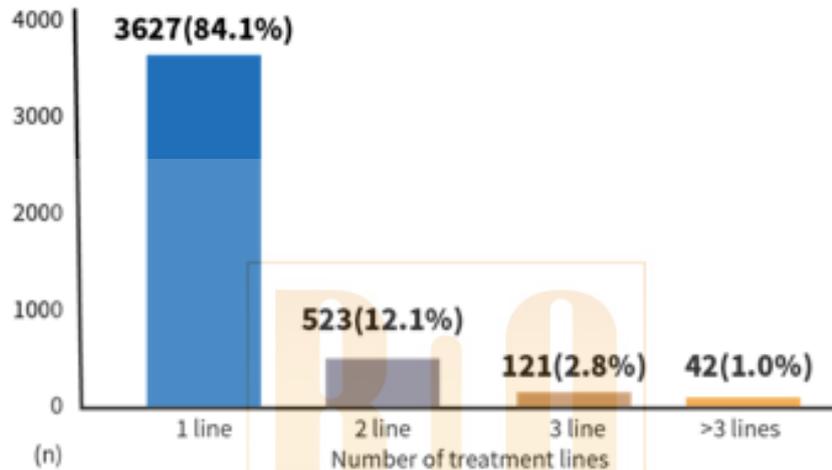
簡而言之，欲提升肝臟轉移病灶切除率，必須從提升開刀技術和轉化治療成功率著手，除了外科醫師本身，以上常需要多專科團隊的合作。轉化性治療選項包括：射頻燒灼術 (RFA，俗稱「電燒」)、血管栓塞 (PVE) 和系統性藥物治療，這幾種作法且可讓 mCRC 病人 5 年存活率提升到 30%以上，其中更以轉化性化療加肝轉移切除者五年存活率達到 48%。轉化性治療在最初期尤為重要，研究指出，超過 8 成的轉化成功案例都發生在第一線治療，而到了第二線以後，成功率就急遽下降至約 15%(圖一)<sup>6</sup>，且第一線轉化治療成功的患者無疾病存活 (disease free survival,DFS) 表現亦顯著優於第二線以後才成功者<sup>7</sup>，可見第一線療法扮演著極為重要的角色。

### Anti-EGFR+化療作為第一線轉化治療的高反應率能提升轉移病灶切除率和存活率

過去的臨床試驗發現治療反應率與成功切除病灶的機會息息相關，近年的臨床試驗更進一步證實相較於單用化療，併用標靶治療可提升治療反應率<sup>8,9</sup>，在 PLANET 和 CELIM 試驗中，對一開始無法切除之 mCRC 肝轉移病患使用 anti-EGFR 加合適的化療均可達到 60%-70%的反應率及超過三成的 R0 切除率，而且 FIRE-3、CALGB/SWOG 80405、PEAK

試驗則顯示將化療與 anti-EGFR 併用可得到優於併用 anti-VEGF 的反應率，此效果亦反映於後兩項試驗的切除率<sup>10</sup>。此外，早期腫瘤縮小 (early tumor shrinkage,ETS) 和反應深度 (depth of response,DPR) 和治療至腫瘤反應時間 (time to response,TTR) 亦可作為評估預後的指標，PRIME 試驗中 panitumumab+FOLFOX 組達到 ETS 的受試者比例顯著高於對照組且 TTR 更短，符合 ETS 標準的受試者也享有明顯較長的 PFS 和 OS<sup>11</sup>；PEAK 試驗則發現 panitumumab+FOLFOX 組的 DPR 顯著優於 bevacizumab+FOLFOX 組，即腫瘤縮小的程度更高；雖然受限於較小的樣本量，兩組受試者的完全切除比例差異不大，但接受 panitumumab+FOLFOX 治療者有較高的 6 個月 PFS 率 (67% vs 44%)，也看得出 5 年 OS 更為理想之趨勢<sup>12</sup>。在上述無法切除之 mCRC (佔 90%) 中，有二至三成屬於「有機會行治癒性切除者 (potentially resectable)」，這群病患的腫瘤在生物學或是外科技術的角度上，成功轉化成可切除的機率較高，因此篩選出這群病患並採取適當的第一線治療相當關鍵。理想的轉化治療的選擇可遵循 RESECT 原則，包括：高反應率與 ETS (higher Response and Early tumor shrinkage) 較短的 TTR (Shorter TTR) 能夠盡快進行手術 (Estimated surgical date: Cannot delay) 及最少的嚴重不良反應 (minimal Threatening AE)。本院 mCRC 病患的 5 年 OS 率為 53.6%、DFS 率為 19.5%，若仔細區分為原始狀態可切除與不

## Resection of colorectal liver metastases after preoperative chemotherapy: data from 4313 patients

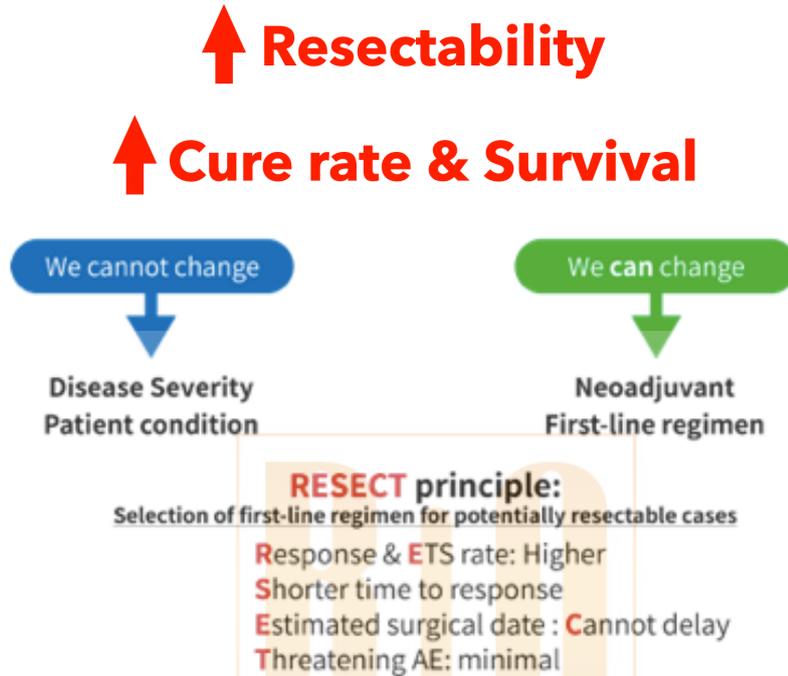


(圖一)、治療線數在轉化治療得成敗起關聯作用 (adapted from:Vigano Let al. Ann Surg. 2012;19 (9):2786-2796)

而直腸癌患者的情況又會更複雜，需同時顧慮原發及轉移病灶的負擔。因此原則上是以 6 個月的轉化治療時間為限，屆時須由多專科團隊評估可否切除。

以目前國內藥物組合使用的原則上偏好併用雙重化療，從先前的臨床試驗看來 oxaliplatin 與 cetuximab 併用的成效並不理想，若想在第一線使用 oxaliplatin 作為化療骨幹藥物，合併 panitumumab 使用或許是比較好的選擇；反之，若選擇 irinotecan 作為骨幹就毋需顧慮，過去的經驗顯示併用 irinotecan 與標靶藥物時，在交互作用或協同作用方面表現都令人滿意。不過外科醫師也補充，當評估認定病灶切除難度較高、又

可切除兩組，可看出原本無法切除病灶的族群在接受轉化治療與切除手術後的 5 年 OS 近三成、DFS 為 11.6%。至於在治療多久後判定病患的病灶為可切除或不可切除，在進行轉化治療過程中，需謹記癌症會隨著時間發生動態變化，遵循美國國家癌症資訊網 (The National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 和 ESMO 指引，在轉化性治療過程中每 2-3 個月 (即 4-6 個化療週期) 進行影像學檢查追蹤，判定可否切除病灶，才不會錯失最佳治療時機，也就是說轉化性治療至少會持續 3 個月。此外，其他需列入考量的因素例如，肝臟轉移患者不建議接受太久的化療，以避免衍生手術後肝功能不全問題，另治療時間太久也有疾病惡化風險；



(圖二)、轉化治療之目的與第一線療法之重要性及第一線藥物選擇的外科考量

希望轉化治療成功時，且病患情況允許時，會傾向使用三重化療 (triplet chemotherapy) FOLFOXIRI (註1) 加上 panitumumab 以提升治療反應率 (可達約 90%)。

註1：此為學術資訊分享，非核准適應症的療程。Panitumumab 於台灣取得核准治療適應症為用於治療 RAS 基因正常之轉移性大腸直腸癌 (mCRC) 成人病患：

- 與 FOLFOX 或 FOLFIRI 併用做為第一線療法。
- 在接受含有 fluoropyrimidine、oxaliplatin 與 Irinotecan 之化學療法治療失敗後，做為單一療法使用。

### 參考文獻

1. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2009;27:3677-83.
2. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. Annals of surgery 2004;240:644-57; discussion 57-8.
3. Viganò L, Capussotti L, Barroso E, et al. Progression while receiving preoperative chemotherapy should not be an absolute contraindication to liver resection for colorectal

- metastases. *Annals of surgical oncology* 2012;19:2786-96.
4. Adam R, Yi B, Innomina to PF, et al. Resection of colorectal liver metastases after second-line chemotherapy: is it worthwhile? A LiverMetSurvey analysis of 6415 patients. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2017;78:7-15.
  5. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Köhne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2005;16:1311-9.
  6. Folprecht G, Köhne CH. Drug Insight : Metastatic colorectal cancer-oral fluoropyrimidines and new perspectives in the adjuvant setting. *Nature clinical practice Oncology* 2005;2:578-87.
  7. Jones RP, Hamann S, Malik HZ, Fenwick SW, Poston GJ, Folprecht G. Defined criteria for resectability improves rates of secondary resection after systemic therapy for liver limited metastatic colorectal cancer. *European journal of cancer (Oxford,England : 1990)* 2014;50:1590-601.
  8. Carrato A, Abad A, Massuti B, et al. First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: A randomised, phase II trial (PLANET-TTD). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2017;81:191-202.
  9. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2010;11:38-47.
  10. García-Foncillas J, Sunakawa Y, Aderka D, et al. Distinguishing Features of Cetuximab and Panitumumab in Colorectal Cancer and Other Solid Tumors. *Frontiers in oncology* 2019;9:849.
  11. Douillard JY, Siena S, Peeters M, Koukakis R, Terwey JH, Tabernero J. Impact of early tumour shrinkage and resection on outcomes in patients with wild-type RAS metastatic colorectal cancer. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2015;51:1231-42.
  12. Rivera F, Karthaus M, Hecht JR, et al. Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. *International journal of colorectal disease* 2017;32:1179-90.

