

## 结直肠癌靶向治疗中国专家共识

中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会 中国抗癌协会大肠癌专业委员会  
国家癌症中心国家肿瘤质控中心结直肠癌质控专家委员会



扫码阅读电子版

**【摘要】** 近年来,随着新型靶向药物的应用,靶向治疗已成为结直肠癌个体化治疗和综合治疗的一线方案,中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会、中国抗癌协会大肠癌专业委员会以及国家癌症中心国家肿瘤质控中心结直肠癌质控专家委员会组织全国多位专家,讨论了结直肠癌靶向药物的规范应用。

**【关键词】** 结直肠肿瘤; 靶向药物; 化学治疗; 疗效; 不良反应

**Chinese expert consensus on targeted therapy for colorectal cancer** *Colorectal Cancer Committee of Chinese Medical Doctor Association, Colorectal Cancer Professional Committee of Chinese Anti-Cancer Association, Expert Committee on Quality Control of Colorectal Cancer of Center National Cancer/National Cancer Quality Control Center*

*Corresponding author: Wang Xishan, Email: wxshan1208@126.com*

**【Abstract】** In recent years, with the application of new targeted drugs, it has become a first-line scheme for individualized and comprehensive treatment of colorectal cancer. Colorectal Cancer Committee of Chinese Medical Doctor Association, Colorectal Cancer Professional Committee of Chinese Anti-Cancer Association, Expert Committee on Quality Control of Colorectal Cancer of Center National Cancer/National Cancer Quality Control Center organized many experts nationwide to discuss the standardized application of colorectal cancer targeted drugs.

**【Key words】** Colorectal neoplasms; Targeted drugs; Chemotherapy; Efficacy; Adverse reactions

结直肠癌是中国常见的恶性肿瘤之一,据估计2016年全国新发结直肠癌病例40.80万例,占全部恶性肿瘤发病的10.04%,居第二位高发恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。2016年中国结直肠癌各个维度的发病世标率均低于高人类发展指数(human development index, HDI)地区的平均水平(合计为18.05/10万,男性为21.65/10万,女性为14.58/10万),高于中HDI地区的平均水平(合计为7.1/10万,男性为8.6/10万,女性为5.7/10万)<sup>[2]</sup>。约30%的结直肠癌患者在确诊时,已出现远处转移,因肿瘤转移和复发导致死亡的患者高达30%<sup>[3]</sup>。

结直肠癌治疗方法是以手术切除为主,辅以化疗和放疗的综合治疗<sup>[4]</sup>。近年来,随着化疗药物的进展及靶向药物的应用,转移性结直肠癌患者的生存期得到了显著改善,中位生存期从原来的3.6~

6个月延长到24~28个月<sup>[5]</sup>。化疗的疗效已进入平台期,分子靶向治疗成为改善晚期结直肠癌预后的主要治疗手段。近两年,随着靶向治疗研究与基因分型相关研究的深入,更多靶向药物也在国内外相继获批。分子靶向药物已成为结直肠癌个体化治疗和综合治疗的一线方案,为结直肠癌患者带来更好的生存获益。

新的靶向药物给患者带来了更多的治愈和生存希望,但同时部分患者可能因治疗而发生不良反应。靶向药物的不良反应与传统化疗不同,同时由于靶点和通路的差异,不同靶向药物的不良反应谱亦不尽相同<sup>[6]</sup>。靶向药物已经成为最受关注和最有前途的治疗手段之一。为进一步提高认识并规范晚期结直肠癌靶向药物治疗,中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会、中国抗癌协会大肠癌专业委员会、国家癌症中心国家肿瘤质控中心结直肠癌质控专家委员会基于目前该领域的最新国内外研究成果,反复讨论修订形成《结直肠癌靶向治疗中国专家共识》,总结了靶向药物及其各自的临床应用,同

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2022.05.001

通信作者: 王锡山, Email: wxshan1208@126.com

时,介绍了靶向药物使用的注意事项及其不良反应管理,这可能有助于结直肠癌的临床治疗管理。

### 一、概述

目前临床上精准治疗主要是根据肿瘤分子生物标志物的检测结果来选择相应的靶向药物治疗方案,从而提高治疗方案的针对性,最大限度地延长患者的5年生存率。临床上针对结直肠癌靶向治疗主要包括抗血管内皮生长因子及受体(vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor, VEGF/VEGFR)为靶点、针对以表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)为靶点的靶向治疗及多靶点激酶抑制剂类药物。

#### (一) 作用机制

##### 1. 以 VEGF/VEGFR 为靶点的靶向治疗

血管再生在许多疾病包括肿瘤的发病机制中具有重要作用,没有脉管系统提供营养的肿瘤最大径不会超过2 mm,肿瘤的脉管网络通过肿瘤再生形成,而这个过程是由刺激血管形成因子开启,VEGF通路作为血管再生阶段非常重要的一个因子被广泛研究,VEGF-A、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D和PlGF等5个VEGF家族成员,作为与VEGF酪氨酸激酶受体的配体在内皮细胞中表达,VEGF与受体细胞外区域结合使得受体二聚化引起分子构象发生改变,从而导致受体酪氨酸残基自身磷酸化,这一自身磷酸化激发了一个复杂的系列信号转导通路,参与了内皮细胞芽生、迁移、血管通透性、肿瘤细胞存活。目前以VEGF/VEGFR通路为靶点的抗肿瘤血管生成药物包括单克隆抗体与小分子酪氨酸激酶抑制剂两类。

国内外批准治疗转移性结直肠癌的单克隆抗体包括贝伐珠单抗、阿柏西普、雷莫芦单抗。贝伐珠单抗是重组人免疫球蛋白G(IgG)单克隆抗体,具有高度的亲和性,可选择性地与人VEGF-A相结合,阻止VEGF与其受体结合,抵消VEGF生物学作用。阿柏西普是人VEGF受体1和2胞外区结合域与人免疫球蛋白Fc段重组形成的融合蛋白,是一种新的抗VEGF药物,通过与VEGF紧密结合,降低血管通透性,进一步抑制新生血管的生成<sup>[7]</sup>。雷莫芦单抗是靶向VEGFR-2胞外结构域并阻断VEGF信号级联的人源化单克隆抗体<sup>[8-9]</sup>。

国内外批准治疗转移性结直肠癌的小分子酪氨酸激酶抑制剂包括瑞戈非尼与呋喹替尼。瑞戈非尼

是一种口服多激酶抑制剂,可同时阻断血管生成(VEGFR 1-3, TIE2)、肿瘤生成(KIT, RET, RAF1, BRAF)和肿瘤微环境(血小板衍生生长因子受体和成纤维细胞生长因子受体),从而使肿瘤的生成、肿瘤新生血管发生以及肿瘤微环境信号传导的维持受到抑制<sup>[10]</sup>。呋喹替尼是由中国研发的一种具有高度选择性的抗肿瘤血管生成抑制剂,其主要作用靶点是VEGFR激酶家族VEGFR1/2/3。呋喹替尼在分子水平可抑制VEGFR激酶的活性,在细胞水平上可抑制VEGFR2/3的磷酸化,抑制内皮细胞的增殖及管腔形成,抑制肿瘤血管生成,从而抑制肿瘤生长。

##### 2. 以 EGFR 为靶点的靶向治疗

EGFR表达于普通及恶性上皮细胞,在肿瘤的生物过程中具有重要作用,在40%~70%结直肠癌细胞中都能检获EGFR的过表达,并且它与结直肠癌转移潜能的增加和生存率的下降都有显著关系。目前美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准的EGFR抑制剂有西妥昔单抗和帕尼单抗。

西妥昔单抗为人鼠免疫球蛋白抗体IgG抗体,与EGFR胞外结合域具有高度亲和性,竞争性抑制内源性配体的结合。西妥昔单抗抗肿瘤活性的机制是多样的,且某些机制尚不清楚。西妥昔单抗能诱导抗体依赖细胞介导的细胞毒性,激活凋亡前分子,与化疗或放疗联用具有很强的协同作用。

帕尼单抗是一种完全人源化IgG2单克隆抗体,对EGFR胞外结合域具有高度的亲和性,可以与内源性配体竞争,阻止配体诱导EGFR羧基残端的自身磷酸化和相关的下游信号转导。帕尼单抗主要通过增加凋亡,抑制生长和侵袭以及血管生成和转移发挥抗肿瘤作用。帕尼单抗的适用人群与西妥昔单抗相同。

##### 3. 其他靶点

近年来,结直肠癌靶向治疗领域涌现出一些新的治疗靶点与治疗药物,包括在其他实体瘤中已经得到证实的HER-2、BRAF靶点,以及新兴的靶点神经营养原肌凝蛋白受体激酶基因(neuro trophin receptor kinase, NTRK)及KRAS G12C。

曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗、曲妥珠单抗联合拉帕替尼通过对HER-2、HER-3的联合抑制,克服单纯针对HER-2抑制的不足,阻断肿瘤信号传导;此外,新型抗体偶联药物(antibody-drug

conjugate, ADC) DS-8201 利用曲妥珠单抗偶联 TOPO-I 抑制剂, 可以在曲妥珠单抗耐药后依旧有效抑制 HER-2 阳性转移性结直肠癌。

维莫非尼与康奈非尼可有效抑制 BRAF<sup>V600E</sup> 突变, 但在结肠癌中 BRAF 抑制可引起 C-RAF 通路的激活导致 BRAF<sup>V600E</sup> 抑制失败, 因此, 通过联合上游抗 EGFR 与下游 MEK 的共同抑制, 可克服负反馈调节达到对 BRAF<sup>V600E</sup> 突变的有效抑制。

此外, 拉罗替尼、恩曲替尼可通过对 NTRK 融合的抑制作用有效治疗 NTRK 融合的结直肠癌; KRAS G12C 抑制剂目前得到了有效的研发, 并有望在近两年获得 KRAS G12C 突变结肠癌的批准。

## (二) 批准情况

抗血管生成抑制剂贝伐珠单抗、阿柏西普、雷莫芦单抗、瑞戈非尼、呋喹替尼、EGFR 抑制剂西妥昔单抗、帕尼单抗、BRAF 抑制剂康奈非尼、HER-2 ADC 药物 DS-8201、NTRK 抑制剂拉罗替尼与恩曲替尼均已获得美国 FDA 批准上市。贝伐珠单抗、瑞戈非尼、呋喹替尼、西妥昔单抗、拉罗替尼、恩曲替尼已获得国家药品监督管理局 (National Medical Products Administration, NMPA) 批准上市。

## 二、疗效预测及影响因素

目前临床上精准治疗主要是根据肿瘤相关分子生物标志物来选择相应的靶向药物治疗方案, 从而提高治疗方案的针对性, 最大限度地延长患者生存期。这些分子标志物检测对患者预后及靶向治疗疗效有预测作用。

(一) 结直肠癌靶向治疗疗效相关分子检测及意义

1. KRAS/NRAS 基因突变检测 (具体位点与突变类型)

虽然大多数结直肠癌均可检出 EGFR 高表达, 但研究显示, EGFR 状态并不能预测抗 EGFR 单克隆抗体疗效。RAS/RAF/MAPK 通路位于 EGFR 下游, RAS 基因正常情况下为野生型, 如 RAS 发生突变后无需上游 EGFR 接受胞外信号即可自动活化该信号通路, 引起细胞过度增殖。因此, 只有 RAS 基因野生型患者才可能对抗 EGFR 单抗治疗有效, 建议对所有转移性结直肠癌进行 KRAS 和 NRAS 外显子 2/3/4 位点突变检测。KRAS 基因在结直肠癌中突变率约为 40%, NRAS 突变率约为 4%, 有 RAS 基因突变者则不建议采用抗 EGFR 单抗靶向

治疗, 不论突变位点均推荐可使用贝伐珠单抗。随着进一步研究发现不同 RAS 位点突变的结肠癌预后不同, 临床上也逐渐开发出针对 RAS 特定突变位点的特异靶向药物, 因此明确具体突变位点也非常重要, 尤其是常规治疗失败的患者。KRAS G12C 突变在结肠癌的发生率为 1%~3%<sup>[13]</sup>, 且与患者预后不良有关, 国外已上市的抑制 KRAS G12C 突变的小分子酪氨酸激酶抑制剂如 Sotorasib<sup>[11]</sup> 和 Adagrasib<sup>[12]</sup> 在难治性晚期结肠癌中单药有效率可达 10%~22%, 实现了 RAS 突变型结肠癌靶向治疗的突破。

## 2. BRAF<sup>V600E</sup> 基因突变检测

BRAF 在结直肠癌中的突变率为 10%~20%, 其中约 90% 为 BRAF<sup>V600E</sup> 位点突变, 占 7%~15%, 非 V600E 突变约占 2%<sup>[13]</sup>。在微卫星高度不稳定 MSI-H 或错配修复蛋白 MMR 表达缺失 dMMR 的结直肠癌中, BRAF<sup>V600E</sup> 突变常伴发于 MLH1 表达缺失或 MLH1 基因启动区过甲基化, 国外报道伴发率约 30%~75%<sup>[14]</sup>, 而中国报道约 10%<sup>[15]</sup>。BRAF 突变与 RAS 突变通常为互斥的。BRAF<sup>V600E</sup> 突变通常提示预后不良, 荟萃分析提示 BRAF<sup>V600E</sup> 突变型转移性结直肠癌患者对抗 EGFR 单抗耐药相关, 因此建议对所有转移性结直肠癌均行 BRAF<sup>V600E</sup> 基因检测, 检测方法包括聚合酶链反应 (polymerase chain reaction, PCR)、二代测序 (next-generation sequencing, NGS)。BRAF 非 V600E 突变结直肠癌在预后及抗 EGFR 单抗疗效方面与 BRAF<sup>V600E</sup> 突变型截然不同, 需区别看待, 有研究表明非 V600E 突变结直肠癌整体预后与 BRAF 野生型相似, 也不影响抗 EGFR 单抗的选择, 因此 BRAF 非 V600E 突变检测尚不常规开展。

## 3. HER-2 检测

HER-2 过表达在所有结直肠癌中占 2%~3%<sup>[16]</sup>, 常见于左半结肠癌、RAS 野生型患者, 目前认为 HER-2 过表达状态可能是抗 EGFR 单抗疗效的负性预测因子<sup>[17]</sup>, 也是指导晚期结直肠癌抗 HER-2 靶向治疗的生物标志物, 本共识推荐在所有转移性结直肠癌中进行 HER-2 免疫组化检测。结直肠癌 HER-2 过表达的判断标准主要参考 HERACLES 研究<sup>[18]</sup>, 要求 ≥50% 肿瘤细胞免疫组化 HER-2 3+ 或 HER-2 2+ 且 50% 肿瘤细胞 FISH 阳性, 随着 NGS 发展, 有研究将 NGS 检测 HER-2 基因拷贝数增加也作为 HER-2 过表达判读标准<sup>[19]</sup>。对于 HER-2 过表

达的晚期结直肠癌患者，推荐后线治疗抗HER-2治疗。

#### 4. 其他靶向药物相关的罕见分子靶点检测

神经生长原肌凝蛋白受体激酶基因（NTRK）融合在结直肠癌中发生率为0.1%~0.3%，通常存在于MSI-H且RAS/BRAF野生型结直肠癌中<sup>[20-21]</sup>，对NTRK抑制剂疗效佳，免疫组化检测NTRK蛋白的假阴性率较高，最佳检测方法为NGS RNA或DNA检测，推荐在标准治疗失败的或MSI-H晚期结直肠癌患者中检测。类似的有靶向药物可用的罕见基因变异还有ALK、ROS重排或融合基因，结直肠癌中发生率为0.1%~0.2%，这些基因往往与预后不良相关，经标准治疗失败的晚期结直肠癌患者可推荐检测。

此外，一些基因变异可能与常用化疗或靶向药物耐药相关。如错配修复MMR基因是非常重要的修正DNA复制错误的基因，MMR基因功能缺陷常导致微卫星体（microsatellite, MS）的长度发生变化，即微卫星体不稳定（microsatellite instability, MSI）。临床上通常采用免疫组化检测四种MMR蛋白表达（MLH1、MSH2、MSH6和PMS2）或采用PCR或NGS方法检测微卫星状态。MMR表达缺失或MSI-H在结直肠癌中的发生率约为15%，在转移性结直肠癌中约占5%，这类肿瘤在早期时通常预后好，而晚期则往往对标准化疗和靶向治疗不敏感，对免疫检查点抑制剂疗效更好，因此推荐在所有结直肠癌进行检测MMR或MSI检测。PIK3CA突变、PTEN缺失发生率分别为15%~20%，可能与EGFR单抗治疗不敏感相关，不作为常规推荐检测；

#### （二）肿瘤原发灶部位

解剖上原发灶部位通常以结肠脾曲为界划分为右半结肠癌和左半结肠癌，左、右半结肠癌在发病机制、基因变异谱、肿瘤微环境及预后、靶向治疗疗效等方面均有差异。基于多项大型随机对照临床研究结果，在RAS/BRAF野生型转移性结直肠癌的一线治疗中，抗EGFR单抗在左右半结肠癌中疗效不同，在左半结肠癌中疗效更优，联合化疗的OS优于贝伐珠单抗联合化疗，而在右半结肠癌中抗EGFR疗效更差，大多研究表明OS劣于贝伐珠单抗。因此，在决策一线治疗靶向药物选择时，除了需检测RAS和RAF基因外，在考虑使用抗EGFR疗法之前，还应综合考虑肿瘤原发灶部位。

### 三、临床应用

建议所有患者治疗前进行基因检测，检测位点应涵盖KRAS和NRAS基因的第二、三、四外显子及BRAF基因的V600E，有条件者加做HER-2状态和NTRK基因融合的检测。同时建议行4个错配修复（MMR）蛋白MLH1、MSH2、MSH6、PMS2和/或5个微卫星位点BAT-25、BAT-26、D2S123、D5S346和D17S250的检测。

#### 1. 一线治疗

RAS/BRAF野生型mCRC患者，一线治疗靶向药物可选择抗EGFR单抗（西妥昔单抗）或抗血管生成抑制剂（贝伐珠单抗）。需要注意的是，左半结肠癌（降结肠、乙状结肠、直肠）与右半结肠癌（升结肠、横结肠、盲肠）患者，靶向治疗药物推荐不同。左半结肠癌患者，优先推荐西妥昔单抗联合化疗（FOLFOX/FOLFIRI/FOLFOXIRI）（I级推荐），贝伐珠单抗方案联合化疗（FOLFOX/CapeOx/FOLFIRI/FOLFOXIRI）（II级推荐）。右半结肠癌患者，优先推荐贝伐珠单抗联合化疗（FOLFOX/CapeOx/FOLFIRI/FOLFOXIRI）（I级推荐）；贝伐珠单抗有禁忌的患者可使用西妥昔单抗联合化疗（FOLFOX/FOLFIRI/FOLFOXIRI）（II级推荐）。

RAS或BRAF突变型mCRC患者，仅推荐抗血管生成抑制剂（贝伐珠单抗）作为靶向治疗药物（I级推荐），化疗方案可选择FOLFOX/CapeOx/FOLFIRI或FOLFOXIRI。

需注意，以上方案适用人群为MSS或MSI-L/pMMR型mCRC。如果患者为MSI-H/dMMR，可使用免疫治疗。

转化治疗方案原则上与一线治疗方案一致。患者如可耐受强烈治疗，可优先考虑靶向药物联合FOLFOXIRI方案以增加转化成功率。在转化治疗过程中，应注意评估病灶切除可能性，转化成功时立即行手术切除。

#### 2. 二线治疗

二线靶向药物选择应综合考虑RAS/BRAF基因状态和一线已使用的靶向药物。循证医学证据显示，无论既往是否使用过贝伐珠单抗，二线使用贝伐珠单抗均可获益，故贝伐珠单抗可跨线使用。目前关于西妥昔单抗一线治疗进展后继续跨线使用的数据仍不足，不推荐西妥昔单抗跨线使用。因此，RAS/BRAF野生型mCRC患者，如果一线使用过贝伐珠单抗，二线靶向药物可以选择贝伐珠单抗或西

妥昔单抗联合化疗；如果一线使用过西妥昔单抗，二线靶向药物可以选择贝伐珠单抗联合化疗。RAS或BRAF突变型mCRC患者，二线治疗推荐跨线使用贝伐珠单抗联合化疗。

具体化疗方案选择上，一线接受奥沙利铂为主的化疗方案者，二线推荐采用伊立替康为主的化疗。一线接受伊立替康为主的化疗方案者，二线推荐采用奥沙利铂为主的化疗。

### 3. 三线及后线治疗

一线、二线治疗耐药后，基因状态可能会发生改变，对于有条件的患者建议重新进行基因检测。

对于既往接受过标准治疗的mCRC患者，三线可以选用的靶向药物有瑞戈非尼、呋喹替尼、贝伐珠单抗联合曲氟尿苷替匹嘧啶。

RAS野生/BRAF<sup>V600E</sup>突变mCRC患者推荐以下方案：伊立替康+西妥昔单抗+BRAF抑制剂或BRAF抑制剂+西妥昔单抗±MEK抑制剂。

HER-2基因扩增或其蛋白产物HER-2过表达的患者，推荐使用曲妥珠单抗+帕妥珠单抗或曲妥珠单抗+拉帕替尼治疗。

NTRK融合的mCRC患者，推荐使用NTRK抑制剂。

三线治疗后仍进展的患者，鼓励参与临床研究。值得注意的是目前数据显示PD-1抑制剂联合TKI整体ORR在7%~33%，中位PFS在3个月左右，最长达7.9个月，各项研究数据结果并不一致。另外，安罗替尼作为一种我国自主研发的口服抗血管靶向药物，在晚期结直肠癌的一线、二线和三线及以上治疗中都有相关的临床研究，显示出一定的疗效。但以上列举的治疗方案目前证据级别不高，还有待于大型的临床研究进一步提供循证医学证据。

## 四、不良反应

### 1. 皮肤毒性

应用抗EGFR药物可能引起各种类型的皮肤毒性反应，在应用前和应用过程中应当进行严格评估和正确处理。Wollina<sup>[22]</sup>的研究发现，西妥昔单抗皮肤反应主要表现为痤疮样皮疹、皮肤干燥或继发皮肤感染，发生率超过50%。皮肤毒性最常见的是皮疹，对于皮疹的护理，可根据皮疹严重程度给予相应的临床处理，合并感染时予抗生素治疗，若经处理后不能缓解的重度皮疹则考虑减量或者停药。手足皮肤反应的处理主要是加强皮肤护理，避免感

染、避免压力或摩擦，必要时可使用药物，如尿素软膏或双氟可龙戊酸酯。重度手足皮肤反应经对症处理后仍无缓解的则要考虑减量或停药。另外，患者可通过联合应用维生素K1、维生素B<sub>6</sub>、COX-2抑制剂等来改善皮肤损伤。

### 2. 手足综合征

手足综合征容易发生于瑞戈非尼与呋喹替尼治疗过程中，多发生于TKI治疗4周之后，单克隆抗体基本不引起手足综合征。其主要表现为：双侧手掌和足底呈现的红斑，可伴发感觉异常或与感觉异常同时出现的红斑部位皮肤剥脱和疼痛，导致正常活动和行走障碍；区域性皮肤过度角化，尤其是足底部，可伴结茧。

手足综合征发生的可能机制尚包括：部分药物由汗液代谢，皮肤反应容易发生于手掌与足底的汗液分泌部位；TKI对VEGFR与PDGFR的抑制导致手足皮肤小创伤的修复困难；TKI对皮肤的直接毒性。

患者教育是手足综合征治疗的第一环节，需要让患者在接受TKI治疗前了解手足综合征的发生及临床表现，有利于在症状发生的早期阶段给予治疗。角质溶解乳膏与润肤膏有助于缓解皮肤角质化并保护皮肤，柔软的鞋子与手套可吸收局部压力从而改善手足症状，合并明显疼痛症状时可以口服止痛药减轻不适。重组人成纤维生长因子与重组人表皮生长因子可能对皮肤组织损伤的修复有一定帮助作用，对于2~3度的手足综合征，往往需要短期暂停TKI的使用，对于症状严重患者，可能需要永久下调TKI的剂量。

### 3. 胃肠道毒性

胃肠道毒性是大多数抗肿瘤药物的常见不良反应，分子靶向抗肿瘤药物亦是如此，临床主要表现为恶心、呕吐、腹泻、食欲不振等，其中腹泻为最常见的症状。通常情况下，分子靶向抗肿瘤药物所引起的腹泻症状往往会持续到治疗的末期阶段，建议发生腹泻时应给予补液、纠正水电解质及酸碱平衡等相关对症处理，以改善症状，合并感染时可给予抗生素治疗，尤其合并重度粒细胞减少的患者应及时予以相关处理。常用的止泻药物有盐酸洛哌丁胺胶囊和复方地芬诺酯片，对症处理后仍不能缓解的则考虑减量或停药。如发生的不良反应是恶心干呕，建议患者在进餐以后使用药物可减少不良反应发生。

需要注意的是,使用抗 VEGF/VEGFR 药物时要注意,2 级或以上的胃肠道事件(穿孔、瘘、坏死、吻合口漏)可能发生,其发生率低但危害性大,特别是穿孔等,可危及生命,一旦出现,应永久停药,并请专科医生会诊。

#### 4. 心血管毒性

主要表现为慢性心力衰竭、急性心肌梗死、左心室射血分数下降和 QT 间期延长等。虽然与皮肤毒性和胃肠道毒性相比,分子靶向抗肿瘤药物心脏毒性相关不良反应的发生率不高,但一旦发生后较难控制,还可能给患者尤其是合并有心血管基础疾病或老年患者带来严重损伤。使用曲妥珠单抗的患者,用药前建议进行心脏超声检查,之前期间需要定期评估心脏功能;使用抗血管生成药物患者,需要警惕心律失常的发生。

#### 5. 高血压病

抗血管生成的单克隆抗体与小分子酪氨酸激酶抑制剂均可能引起高血压的发生。导致高血压的机制可能为:激活内皮素轴,抑制肾素,降低肾小球滤过率和增加水钠滞留等。

在接受抗血管生成靶向药物治疗前应测量基线血压,在治疗期间应密切监测血压,特别是在治疗的前期及有高血压病史的患者。抗高血压治疗的目标在于控制血压在 140/90 mmHg 以下。一旦出现 2 级以上高血压,建议服用抗高血压药,首选推荐应用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素 II 受体阻滞剂。通常,高血压不需要停用靶向药物或减量,但是一旦出现高血压危象(收缩压 > 200 mmHg 或舒张压 > 110 mmHg),需要暂停使用抗血管生成靶向药物,直至血压得到控制。

#### 6. 蛋白尿

蛋白尿是 VEGF/VEGFR 信号通路抑制剂常见的不良反应之一。蛋白尿的发生率在不同类型癌症人群中存在差异。血管生成抑制剂类药物导致的蛋白尿多为无症状性,并呈现剂量和时间依赖性。另外,肿瘤病理类型、肾脏基础疾病、合并使用肾毒性药物以及患者的种族和年龄等,也影响蛋白尿的发生发展。

VEGF 信号通路抑制剂诱发的蛋白尿目前没有标准的治疗方案。建议在开始抗血管生成靶向药物治疗前,所有患者均应接受尿液分析和尿沉渣等检查。目前多数学者推荐使用血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体抑制剂,可能对轻度蛋白尿的

患者有效,如果合并高血压应予以降压治疗。应同时兼顾肿瘤发展和患者整体体质,评价风险-获益趋势,并取得知情同意。

#### 7. 血栓栓塞

血栓栓塞主要发生于影响血管内皮细胞生成和增殖的抗血管内皮生长因子类的药物,该类药物可使基质下的促凝血磷脂暴露,出现血栓栓塞。建议患者用药后多下床进行运动,对于行动不便的患者,可对其下肢进行按摩,如果患者已经出现血栓栓塞症状时,应及时给予合理的溶栓抗凝药物进行治疗,以防止严重并发症发生。所有使用贝伐珠单抗治疗的患者都应考虑存在动脉血栓栓塞事件(arterial thromboembolic event, ATE)的风险。有动脉血栓栓塞史、糖尿病病史或年龄 > 65 岁,以及易发血管病(如心脏支架置入史)的患者,使用贝伐珠单抗时应慎重;治疗过程中出现任何级别的 ATE,急性期中止贝伐珠单抗治疗;近期发生过 ATE 的患者,至少在 ATE 发生后 6 个月内不能使用贝伐珠单抗治疗。开始贝伐珠单抗治疗前应确定患者处于稳定状态或无症状。必要时请专科医生会诊。

#### 8. 其他

疲乏、食欲不振、水肿等不良反应在靶向治疗中亦为多见,予以包括精神抚慰及心理治疗在内的支持对症处理可明显提高患者的生活质量。

#### 五、注意事项

(1) 了解用药风险因素,规范使用不同机制的靶向药物是降低不良反应发生风险的重要前提,特别对于某些特殊人群,建议慎重评估患者风险,专科医生参与指导用药。

(2) 3 个月内发生过肺出血、咯血(> 3 mL 的鲜红血液)的患者不应该使用抗血管生成类药物。

(3) 有动、静脉血栓栓塞史,房颤、血管支架植入术后或糖尿病的患者,在接受抗血管治疗过程中发生血栓栓塞的风险增高,应该慎重评估。治疗过程中出现动脉血栓应立即停用抗血管生成药物,如出现静脉栓塞危及生命(4 级)应永久停用,≤ 3 级血栓事件可密切监测。

(4) 抗血管生成药物会影响伤口愈合,增加吻合口漏及手术伤口出血风险。重大手术后原则上至少 28 天之内不应该使用抗血管生成药物治疗,或者超过 4 周者应该等到手术伤口完全愈合之后再开始。需要进行择期手术的患者术前应该暂停抗血管

生成药物治疗4~6周。如患者使用抗血管生成治疗药物4周内因急性肠梗阻拟行外科干预时,可在多学科团队中评估手术的必要性和可替代方案,必须行手术者,以造瘘术首选,术后密切观察伤口出血等情况。

(5) 曲妥珠单抗可引起左心室功能不全、心律失常、高血压、症状性心力衰竭、心肌病、和心性死亡,也可引起有症状的左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)降低等心脏风险,给予首剂曲妥珠单抗之前,应充分评估患者心脏功能,包括病史、体格检查、以及通过超声心动图或放射性心血管造影扫描检查测定LVEF。治疗期间每3个月进行一次LVEF测量,且在治疗结束时进行一次,结束后至少2年内每6个月进行一次LVEF测量。出现心脏毒性时建议请心脏内科专科指导治疗。

#### 六、结语及展望

随着对结直肠癌发病机制的深入研究以及治疗新靶点的发现,针对特定靶点设计的相应药物有助于在个体化精准治疗的指引下延长结直肠癌患者尤其是难治性患者的生存期,并改善生活质量。但是靶向治疗中还存在着许多问题。在靶向药物的疗效评价中,除了已有的实体瘤临床疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumor, RECIST),如何结合其他影像学征象或治疗前后生物标志物变化,建立一套更适用于靶向治疗药物的评价标准是未来的研究重点。在治疗前,如何预测靶向药物的疗效,寻找到有效的生物标志物也是目前面临的主要挑战。此外,更好地控制抗血管生成靶向药物相关的不良反应也值得关注。目前有越来越多的临床试验探索不同作用机制的靶向药物潜在的适合应用领域,如与化疗、不同机制的靶向治疗、免疫治疗及其他治疗方式的联合应用,这为恶性肿瘤患者提供了生存获益的可能性。相信靶向治疗药物会在未来结直肠癌的综合治疗中扮演更为重要的角色。

### 《结直肠癌靶向治疗中国专家共识》共识编写委员会名单

#### 专家组组长

王锡山 中国医学科学院肿瘤医院

#### 共识执笔人(按姓氏拼音排序)

顾艳宏 江苏省人民医院  
姜 争 中国医学科学院肿瘤医院  
李 健 北京大学肿瘤医院  
邱 萌 四川大学华西医院

#### 讨论专家(按姓氏拼音排序)

池 畔 福建医科大学附属协和医院  
崔滨滨 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院  
戴广海 解放军总医院第五医学中心  
邓艳红 中山大学附属第六医院  
丁克峰 浙江大学医学院附属第二医院  
房学东 吉林大学中日联谊医院  
顾 晋 北京大学首钢医院  
顾艳宏 江苏省人民医院  
韩方海 中山大学孙逸仙纪念医院  
胡茜玥 中国医学科学院肿瘤医院  
黄忠诚 湖南省人民医院  
贾宝庆 解放军总医院第一医学中心  
姜 争 中国医学科学院肿瘤医院  
孔大陆 天津医科大学附属肿瘤医院  
李德川 浙江省肿瘤医院  
李 健 北京大学肿瘤医院  
李乐平 山东第一医科大学附属省立医院  
李 明 北京大学肿瘤医院  
林国乐 北京协和医院  
刘 明 哈尔滨医科大学附属第二医院  
刘 骞 中国医学科学院肿瘤医院  
刘士新 吉林省肿瘤医院  
刘文杨 中国医学科学院肿瘤医院  
刘云鹏 中国医科大学附属第一医院  
马志刚 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院  
聂勇战 空军军医大学西京医院  
潘志忠 中山大学附属肿瘤医院  
钱晓萍 南京鼓楼医院  
邱 萌 四川大学华西医院  
沈 琳 北京大学肿瘤医院  
盛立军 山东第一医科大学第三附属医院  
宋 纯 上海市东方医院  
孙应实 北京大学肿瘤医院  
孙跃明 江苏省人民医院  
唐卫中 广西医科大学附属肿瘤医院  
唐 源 中国医学科学院肿瘤医院  
陶凯雄 华中科技大学同济医学院附属协和医院  
陶 敏 苏州大学第一附属医院  
汪 欣 北京大学第一医院  
王贵英 河北医科大学第二医院  
王贵玉 哈尔滨医科大学附属第二医院

王海江 新疆医科大学附属肿瘤医院  
 王锡山 中国医学科学院肿瘤医院  
 王振宇 中国医科大学附属第一医院  
 王知博 中国医学科学院肿瘤医院  
 王自强 四川大学华西医院  
 夏立建 山东省千佛山医院  
 熊 斌 湖北武汉大学中南医院  
 徐 焜 复旦大学附属肿瘤医院  
 徐忠法 山东第一医科大学第三附属医院  
 许剑民 复旦大学附属中山医院  
 燕 锦 四川省肿瘤医院  
 杨春康 福建省肿瘤医院  
 杨 明 中国医学科学院肿瘤医院  
 叶颖江 北京大学人民医院  
 袁维堂 郑州大学第一附属医院  
 袁 瑛 浙江大学医学院附属第二医院  
 张红梅 中国医学科学院肿瘤医院  
 张 卫 上海长海医院  
 张筱倩 中国医学科学院肿瘤医院  
 章 真 复旦大学附属肿瘤医院  
 赵 任 上海交通大学医学院附属瑞金医院  
 赵志勋 中国医学科学院肿瘤医院  
 郑 晖 中国医学科学院肿瘤医院  
 庄 竞 河南省肿瘤医院  
 邹霜梅 中国医学科学院肿瘤医院

### 参 考 文 献

- [1] Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. Journal of the National Cancer Center, 2022, 2(1): 1-9.
- [2] Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global cancer observatory: cancer today[DB/OL]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <https://geo.iarc.fr/today>, accessed[15032020].
- [3] Beppu T, Emi Y, Tokunaga S, et al. Liver resectability of advanced liver-limited colorectal liver metastases following mFOLFOX6 with bevacizumab (KSCC0802 Study) [J]. Anticancer Res, 2014, 34(11): 6655-6662.
- [4] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1): 9-29.
- [5] 王延召, 雷福明. 结直肠癌靶向药物治疗[J]. 实用临床医学, 2016, 17(3): 101-103.
- [6] 姜帅, 蔡皓东, 董梅. 应重视对新型抗肿瘤药物不良反应的监测[J]. 药物不良反应杂志, 2020, 22(4): 217-220.
- [7] Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. REGARD Trial Investigators. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet, 2014, 383(9911): 31-39.
- [8] Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(11): 1224-1235.
- [9] Strumberg D, Schultheis B. Regorafenib for cancer[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2012, 21(6): 879-889.
- [10] Roper J, Sinnamon MJ, Coffee EM, et al. Combination PI3K/MEK inhibition promotes tumor apoptosis and regression in PIK3CA wild-type, KRAS mutant colorectal cancer[J]. Cancer Lett, 2014, 347: 204-211.
- [11] Kim D, Xue JY, Lito P. Targeting KRAS(G12C): from inhibitory mechanism to modulation of antitumor effects in patients[J]. Cell, 2020, 183(4): 850-859.
- [12] Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, et al. KRASG12C inhibition with sotorasib in advanced solid tumors[J]. N Engl J Med, 2020, 383(13): 1207-1217.
- [13] Jones JC, Renfro LA, Al-Shamsi HO, et al. Non-V600 BRAF mutations define a clinically distinct molecular subtype of metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(23): 2624-2630.
- [14] Ward RL, Hicks S, Hawkins NJ. Population-based molecular screening for Lynch syndrome: implications for personalized medicine[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(20):2554-2562.
- [15] Jiang W, Cai MY, Li SY, et al. Universal screening for Lynch syndrome in a large consecutive cohort of Chinese colorectal cancer patients: High prevalence and unique molecular features[J]. Int J Cancer, 2019, 144(9): 2161-2168.
- [16] Yaeger R, Chatila WK, Lipsyc MD, et al. Clinical sequencing defines the genomic landscape of metastatic colorectal cancer[J]. Cancer Cell, 2018, 33(1): 125-136.e3.
- [17] Sartore-Bianchi A, Amatu A, Porcu L, et al. HER2 positivity predicts unresponsiveness to EGFR-targeted treatment in metastatic colorectal cancer[J]. Oncologist, 2019, 24(10): 1395-1402.
- [18] Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(6): 738-746.
- [19] Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(4): 518-530.
- [20] Guo Y, Guo XL, Wang S, et al. Genomic alterations of NTRK, POLE, ERBB2, and microsatellite instability status in Chinese patients with colorectal cancer[J]. Oncologist, 2020, 5(11): e1671-e1680.
- [21] Wang H, Li ZW, Ou Q, et al. NTRK fusion positive colorectal cancer is a unique subset of CRC with high TMB and microsatellite instability[J]. Cancer Med, 2022, 11(13): 2541-2549.
- [22] Wollina U. Update of cetuximab for non-melanoma skin cancer[J]. Expert Opin Biol Ther, 2014, 14(2): 271-276.

(收稿日期: 2022-09-02)

(本文编辑: 杨明)

中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会, 国家癌症中心国家肿瘤质控中心结直肠癌质控专家委员会. 结直肠癌靶向治疗中国专家共识[J/OL]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2022, 11(5): 353-360.