

doi: 10.3872/j.issn.1007-385X.2014.01.015

· 临床研究 ·

## 抗 EGFR 单抗与抗 VEGF 单抗联合治疗转移性大肠癌的 Meta 分析

钱维<sup>1,2</sup>, 陈国昌<sup>3</sup>, 张永镇<sup>1,2</sup>, 朱伟<sup>1,2</sup>, 李兆申<sup>1,2</sup>, 蔡全才<sup>1,2</sup> (1. 第二军医大学 临床流行病学与循证医学中心, 上海 200433; 2. 第二军医大学 长海医院 消化内科, 上海 200433; 3. 宜兴市人民医院 消化内科, 江苏 宜兴 214200)

**[摘要]** 目的: 以 Meta 分析方法探讨抗 EGFR 单抗与抗 VEGF 单抗联合治疗转移性大肠癌的疗效与安全性。方法: 检索 Pubmed/MEDLINE, Ovid/EMBASE, Cochrane 等数据库及相关组织的会议文章获得随机对照研究的文献, 两名研究员独立对文献进行筛选、质量评价和数据提取, 采用 R 2.15.1 统计软件中的“Meta”软件包进行分析。结果: 共纳入 4 篇文献, 包含了 5 个研究、共 2 059 例患者。与对照组仅用单种单抗治疗相比, 试验组使用两种单抗联合治疗转移性大肠癌患者的无进展生存时间更短[RR = 1.12, 95% CI (1.05 ~ 1.19)]; 总体生存时间[RR = 1.17, 95% CI (0.98 ~ 1.40)]; 总体缓解率[RR = 0.97, 95% CI (0.89 ~ 1.07)] 无明显差别。试验组的 3/4 级皮肤毒性[RR = 12.62, 95% CI (1.90 ~ 83.84)], 3/4 级感染[RR = 1.53, 95% CI (1.13 ~ 2.08)] 发生率高于对照组; 3/4 级胃肠道不良事件[RR = 1.48, 95% CI (0.79 ~ 2.77)] 和 3/4 级静脉血栓[RR = 1.18, 95% CI (0.84 ~ 1.65)] 发生率与对照组相当; 3/4 级高血压[RR = 0.61, 95% CI (0.42 ~ 0.87)] 和 3/4 级神经系统不良事件[RR = 0.54, 95% CI (0.37 ~ 0.80)] 的发生率低于对照组。结论: 与单种单抗治疗相比, 两种单抗联合治疗转移性大肠癌的无进展生存时间更短, 总体生存时间和总体缓解率无明显改善, 皮肤毒性和感染等常见的不良事件发生率有所上升。

**[关键词]** 贝伐珠单抗; 西妥昔单抗; 帕尼单抗; 大肠癌; 随机对照试验; Meta 分析

**[中图分类号]** R735.3; R730.51

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2014)01-0079-07

## Concurrent use of anti-VEGF and anti-EGFR antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer: A Meta-analysis of randomized controlled trials

Qian Wei<sup>1,2</sup>, Chen Guochang<sup>3</sup>, Zhang Yongzhen<sup>1,2</sup>, Zhu Wei<sup>1,2</sup>, Li Zhaoshen<sup>1,2</sup>, Cai Quancai<sup>1,2</sup> (1. Center for Clinical Epidemiology and Evidence-based Medicine, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Department of Gastroenterology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 3. Department of Gastroenterology, People's Hospital of Yixing City, Yixing 214200, Jiangsu, China)

**[Abstract]** **Objective:** To systematically evaluate the efficacy and safety of the concurrent use of anti-VEGF and anti-EGFR antibodies in patients with metastatic colorectal cancer. **Methods:** PubMed/MEDLINE, Ovid/EMBASE, Cochrane and some other databases together with related meeting abstracts were searched for randomized controlled trials on this topic by two independent researchers. Data were extracted from the included studies and analyzed using Review Manager 5.0.23. **Results:** A total of 2059 patients in five studies were included in this Meta-analysis. Compared with the control treatment involving an anti-VEGF or anti-EGFR antibody alone, the concurrent use of anti-VEGF and anti-EGFR antibodies decreased the progression-free survival (RR = 1.12, 95% CI: 1.05-1.19) as. Patients in the two treatment groups did not differ significantly in either overall survival (RR = 1.17, 95% CI: 0.98-1.40) or overall response rate (RR = 0.97, 95% CI: 0.89-1.07). There were significant differences between the two groups in grade 3/4 adverse cutaneous events (RR = 12.62, 95% CI: 1.90-83.84), grade 3/4 infection (RR = 1.53, 95% CI: 1.13-2.08), grade 3/4 hypertension (RR = 0.61, 95% CI: 0.42-0.87), and grade 3/4 adverse events of nervous system (RR = 0.54, 95% CI: 0.37-0.80) but not in grade 3/4 adverse gastrointestinal events (RR = 1.48, 95% CI: 0.79-2.77) and grade 3/4 ve-

**[基金项目]** 国家自然科学基金资助项目(No. 81273154); 无锡市科学技术局资助项目(No. CSZ00N1248)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81273154), and the Foundation of Science and Technology Bureau of Wuxi City (No. CSZ00N1248)

**[作者简介]** 钱维(1988 - ), 女, 江苏省常州市人, 硕士, 实习研究员, 主要从事临床流行病学与循证医学的研究。E-mail: qianwei0420@163.com

**[通信作者]** 蔡全才(Cai Quancai, corresponding author), E-mail: qccai@smmu.edu.cn

nous thrombosis (RR = 1.18, 95% CI: 0.84-1.65). **Conclusion:** The concurrent use of anti-VEGF and anti-EGFR antibodies offer no additional benefits for patients with Metastatic colorectal cancer as compared with the use of these antibodies each alone and therefore should not be recommended in clinics.

[ **Key words** ] bevacizumab; cetuximab; panitumumab; colorectal cancer; randomized controlled trial; Meta analysis  
[ Chin J Cancer Biother, 2014, 21(1): 79-85 ]

大肠癌( colorectal cancer, CRC )在中国人群的癌症死因中位列第五,近 20 年来其发病率呈明显升高趋势<sup>[1-3]</sup>。目前大肠癌的治疗仍采用以手术为主和放化疗为辅的综合治疗方法。尽管患者生存状况有一定改善,但无进展生存期( progression-free survival, PFS )和总生存期( overall survival, OS )仍然较短。

分子靶向药物通过特异性阻断肿瘤细胞中异常的生长信号,达到抗肿瘤的效果,为大肠癌的治疗提供了新的思路。分子靶向药物具有特异性抗肿瘤组织靶点的特性,具有非细胞毒性的生物学效应,靶向性强而毒副作用小,能够进一步改善患者的生活质量,延长生存期,提高大肠癌治疗水平<sup>[4]</sup>。目前上市的用于治疗大肠癌的靶向药物包括作用于肿瘤细胞血管内皮生长因子( vascular endothelial growth factor, VEGF )的贝伐珠单抗( bevacizumab ),以及作用于表皮生长因子受体( epidermal growth factor receptor, EGFR )的西妥昔单抗( cetuximab )和帕尼单抗( panitumumab )。贝伐珠单抗、西妥昔单抗和帕尼单抗在 NCCN 指南中均受到推荐<sup>[5-10]</sup>。

以 EGFR 为靶点的药物通过与 EGFR 的胞外结构域结合,竞争性抑制 EGF 及其配体所诱导的蛋白酪氨酸激酶系统的活化,抑制大肠癌细胞的增殖和转移。以 VEGF 为靶点的药物通过与 VEGF 结合,竞争性阻断 VEGF 与血管内皮生长因子受体结合,抑制内皮细胞增生和新生血管形成,从而延缓肿瘤的生长和转移。由于抗 VEGF 药物和抗 EGFR 药物的作用机制不同,因此有学者认为这两种单抗联合应用治疗大肠癌可能会改善患者预后<sup>[11-14]</sup>。

体外研究和动物实验均认为这两种类型单抗的联用具有协同作用<sup>[10-13]</sup>。2005 年的 II 期临床试验 BOND-2<sup>[14]</sup>也肯定了两联用对伊立替康耐药性大肠癌的效果,但之后的 III 期临床试验却驳回了该论点,认为该两种类型的单抗联用反而会缩短 PFS。本研究采用 Meta 分析的方法综合相关文献,探讨了该两类单抗联合使用治疗转移性大肠癌的疗效与安全性。

## 1 材料与方法

### 1.1 文献检索策略

检索数据库包括 Pubmed/MEDLINE、Ovid/EMBASE、Cochrane 等,以及清华同方、万方、维普等中文数据库。检索关键词为“bevacizumab 或 avastin”、“cetuximab 或 erbitux”、“panitumumab 或 vectibix”、“VEGF 或 vascular endothelial growth factor”、“EGFR 或 epidermal growth factor receptor”、“RCT 或 clinical trial 或 randomized trial 或 randomised trial 或 random trial”、“colorectal 或 colon 或 rectal”、“cancer 或 neoplasm 或 tumor 或 tumour 或 carcinoma”等。另根据以上关键词检索 American Society of Clinical Oncology ( ASCO )、European Cancer Conference ( ECCO )、European Society for Medical Oncology ( ESMO )等组织的学术会议文章获得相关文献。检索的时间范围包括数据库建库时间至 2013 年 5 月。

### 1.2 文献纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) II 期或 III 期随机对照试验( randomized controlled trial, RCT )。(2)研究对象为转移性大肠癌患者, KRAS 基因突变型别不限,无既往化疗史,年龄  $\geq 18$  岁。(3)试验组采用抗 VEGF 单抗与抗 EGFR 单抗联用的治疗方式,对照组采用单种单抗治疗的方式。

1.2.2 排除标准 (1)非随机对照临床研究、单臂研究和观察性研究;(2)试验组仅采用单种单抗,或对照组同时采用两种单抗;(3)无法获得全文或有效数据的研究。

### 1.3 文献筛选

由两位研究者独立检索获取文献,首先根据题目及摘要剔除明显不符合纳入标准的文献,其次对可能符合纳入标准的文献进行全文阅读,以确定是否真正符合纳入标准。如两位研究者有分歧则开展讨论或由第三研究者参与决定。

### 1.4 文献数据提取

两位研究人员独立对符合纳入标准的文献进行资料提取,填写相关表格,并交叉核对所提取的资料。对于重复发表的文献选取报道最全面的文献。从每篇纳入文献中提取以下资料:第一作者、文献发表年份、研究类型、是否随机分配、试验终点、干预方式、盲法、适应证、研究起始与结束时间、用药方式(包括用药先后、用药时间与剂量)、纳入患者人数、

纳入患者一般情况、既往治疗史、中位 PFS 及其 95% 可信区间、中位 OS 及其 95% 可信区间、总体缓解人数/总体缓解率、疾病控制人数/疾病控制率、疾病进展或死亡的人数/风险比( hazard ratio, HR ),以及不良事件( 主要为 3/4 级不良事件,包括皮肤毒性、感染、胃肠道不良事件、静脉血栓、高血压、神经系统不良事件 )的发生率。

### 1.5 文献质量评价

按照 Cochrane 5.0 系统评价手册<sup>[15]</sup>评价纳入研究的方法学质量,包括随机方法、分配方案隐藏、基线均衡、盲法实施、结果完整性和选择性结果报道偏倚等。

### 1.6 统计学分析

所有纳入的研究均比较了抗 VEGF 单抗与抗 EGFR 单抗联用和单独使用某种单抗的有效性和安全性。有效性分析包括所有随机分配并完成治疗的患者,安全性分析包括了所有至少接受了一次治疗的患者。各效应量均采用风险比( risk ratio, RR )的方法计算,均以 95% 可信区间( confidence interval, CI )表示,并计算其合并效应量的 P 值。数据分析采用 R2.15.1 统计软件中的“Meta”软件包进行分析。

考虑到纳入的各个研究之间存在差异性的可能性较大,因此在合并效应量时,采用  $I^2$  检验来考察其异质性:当  $I^2 \leq 0.5$ 、 $P \geq 0.05$  时,认为亚组间具有统计学同质性,采用固定效应模型进行效应量合并;当  $I^2 > 0.5$ 、 $P < 0.05$  时,认为存在异质性,则采用随机效应模型对效应量进行合并。发表偏倚采用 Cochrane 漏斗图法进行评价。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选情况及纳入研究的特征

在检索到的采用两种单抗联合使用治疗转移性大肠癌的 14 个临床研究(全部为转移性大肠癌)中,排除 1 个 I 期的研究、3 个非随机的研究以及 3 个正在进行而尚未得到最终结果的研究,剩余 7 篇文献,经过仔细阅读全文,排除 1 个单臂研究、1 个对照亦采用两种单抗进行治疗的研究、1 个未搜索到全文和有效数据的研究。最后剩余 4 篇文献,包含 1 个 II 期研究和 3 个 III 期研究,临床试验号分别为 NCT00321100, NCT00252564, NCT00208546, NCT00115765。其中 Hecht 等 2009 年的研究<sup>[16]</sup>包含两个亚组,因此共有 5 个研究被纳入(图 1)。纳入研究的基本情况见表 1。

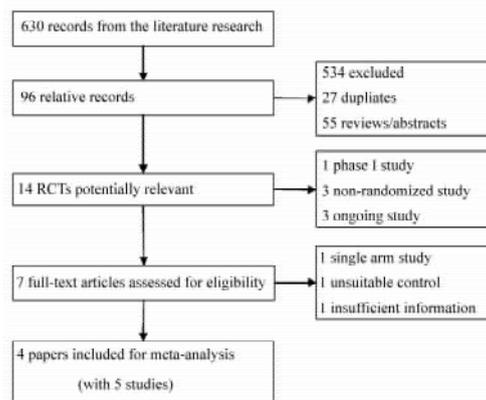


图 1 文献筛选流程图

Fig. 1 Flow diagram of literature searching and selecting

表 1 纳入研究的基本情况

Tab. 1 Characteristics of the included studies

Study	Group	Intervention	Sample size	Sex ( male )	KRAS ( wild )
Saltz LB 2012 <sup>[17]</sup>	T	Cet + Bev + LV + 5-FU	123	50	21 in 58
	C	Bev + Ox + LV + 5-FU	124	54	26 in 61
Tol J 2009 <sup>[18]</sup>	T	Cet + Bev + Ox + Cap	368	233	158 in 256
	C	Bev + Ox + Cap	368	205	156 in 264
Hecht JR 2009-Ir <sup>[16]</sup>	T	Pani + Bev + Ir	115	56	57 in 104
	C	Bev + Ir	115	71	58 in 97
Hecht JR 2009-Ox <sup>[16]</sup>	T	Pani + Bev + Ox	413	233	201 in 336
	C	Bev + Ox	410	238	203 in 328
Dotan E 2012 <sup>[19]</sup>	T	Cet + Bev + Ox + Cap	11	8	7 in 10
	C	Cet + Ox + Cap	11	10	8 in 10

Abbreviation: T = Treatment; C = Control; Cet = cetuximab; Bev = bevacizumab; Pani = Panitumumab; 5-FU = 5-fluorouracil, LV = Leucovorin; Ir = Irinotecan; Ox = Oxaliplatin; CaP = Capecitabine

2.2 纳入研究的方法学质量评价

机序列产生的方法, 均为开放研究, 未采用盲法, 所有研究的基线整体上均为均衡(表 2)。

4 篇文献均采用随机方法, 其中 3 篇报道了随

表 2 纳入研究的方法学质量评价

Tab. 2 Quality assessment of the included studies

Study	Randomization	Allocation concealment	Blinding	Balanced baseline	Definition of ORR*	Definition of AEs**	Free of selective reporting	Free of other bias
Saltz LB 2012 <sup>[14]</sup>	Adequate	Unclear	Not used	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear
Tol J 2009 <sup>[15]</sup>	Adequate	Unclear	Not used	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear
Hecht JR 2009-Ir <sup>[13]</sup>	Unclear	Unclear	Not used	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Hecht JR 2009-Ox <sup>[13]</sup>	Unclear	Unclear	Not used	Yes	Yes	Yes	Yes	No
Dotan E 2012 <sup>[16]</sup>	Adequate	Unclear	Not used	Yes	Yes	Yes	Yes	Unclear

\* Overall response rate was evaluated by response evaluation criteria in solid tumor (RECIST) criteria;

\*\* Adverse events (AEs) were graded using national cancer institute common terminology criteria of adverse events

2.3 转移性大肠癌患者治疗后的无进展生存率

全部 5 个研究均提供了 PFS 的数据, 试验组共 1 030 例, 对照组共 1 028 例。异质性检验提示各个研究之间不存在明显异质性, ( $I^2 = 25.2\%$ ;  $P = 0.25$ ), 因此采用固定效应模型。对照组与试验组

相比, 患者无进展生存率的  $RR = 0.80$ , ( $95\% CI, 0.72 \sim 0.90$ ), 总体效应的  $Z$  值为  $-3.68$ ,  $P$  值为  $0.0002$ , 有统计学差异(图 2)。漏斗图显示存在一定发表偏倚(图 3)。对照组的无进展生存率较试验组高。

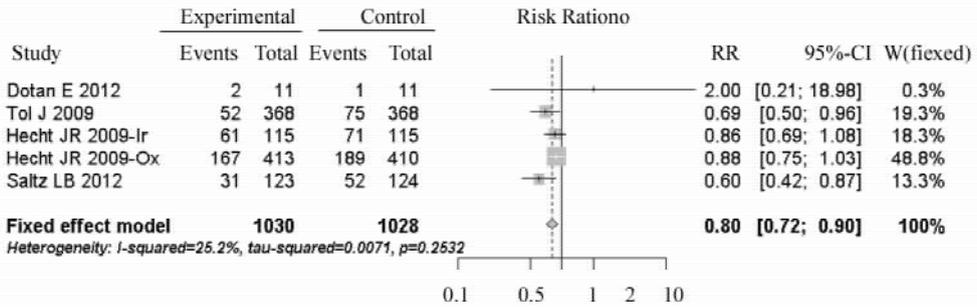


图 2 抗 EGFR 单抗与抗 VEGF 单抗联合治疗转移性大肠癌的无进展生存率的 Meta 分析  
Fig. 2 A Meta-analysis of concurrent use of anti-VEGF and anti-EGFR antibody on progression-free survival rate of patients with metastatic colorectal cancer

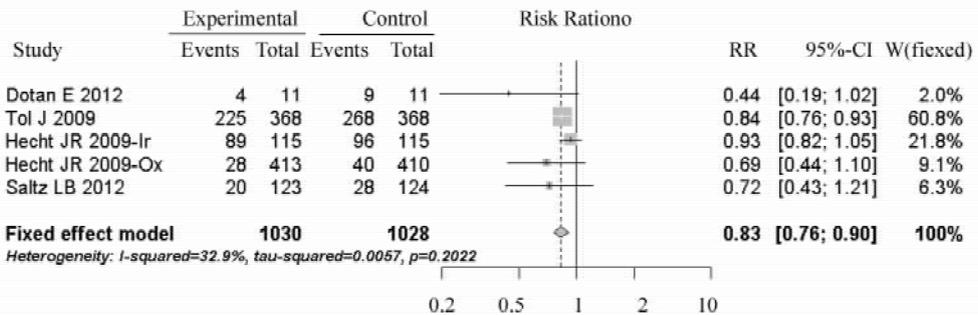


图 3 抗 EGFR 单抗与抗 VEGF 单抗联合治疗转移性大肠癌的总体生存率的 Meta 分析  
Fig. 3 A Meta-analysis of concurrent use of anti-VEGF and anti-EGFR antibody on overall survival rate of patients with metastatic colorectal cancer

2.4 转移性大肠癌患者治疗后的总体生存率

全部 5 个研究均提供了 OS 的数据, 试验组共 1 030 例, 对照组共 1 028 例。异质性检验提示各个研究之间不存在明显异质性, ( $I^2 = 32.9\%$ ;  $P = 0.20$ ), 因此采用固定效应模型。对照组与试验组相比, 总体生存率的 HR = 0.83 (95% CI, 0.76 ~ 0.90), 总体效应的 Z 值为 -4.26, P 值小于 0.000 1, 有统计学意义(图 4)。漏斗图显示存在一定发表偏倚(图 3)。对照组的总体生存率较试验组高。

2.5 转移性大肠癌患者治疗后的总体缓解率

全部 5 个研究均提供了 ORR 的数据, 试验组共 979 例, 对照组共 992 例。异质性检验提示各个研究之间不存在明显异质性, ( $I^2 = 33.7\%$ ;  $P = 0.20$ ), 因此采用固定效应模型。试验组与对照组相比, 总体缓解率的 OR = 0.97 (46.99% vs 48.39%; 95% CI, 0.89-1.07;  $P = 0.55$ ), 总体效应的 Z 值为 0.60, P 值为 0.55, 无统计学意义(图 5)。漏斗图显示存在一定发表偏倚(图 3)。试验组与对照组的总体缓解率无差别。

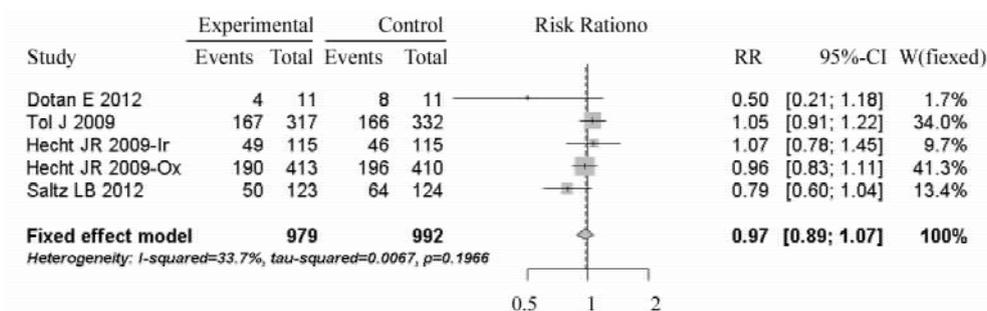


图 4 抗 EGFR 单抗与抗 VEGF 单抗联合治疗转移性大肠癌的总体缓解率的 Meta 分析

Fig. 4 A Meta-analysis of concurrent use of anti-VEGF and anti-EGFR antibody on overall response rate of patients with metastatic colorectal cancer

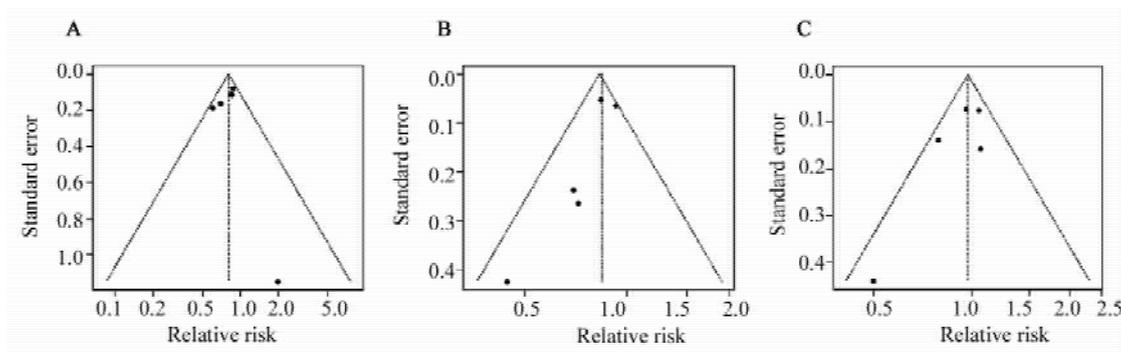


图 5 抗 EGFR 单抗与抗 VEGF 单抗联合治疗转移性大肠癌的无进展生存率 (A)、总体生存率 (B) 和总体缓解率 (C) 的漏斗图

Fig. 5 Funnel plots of concurrent use of anti-VEGF and anti-EGFR antibody on progression-free survival rate (A), overall survival rate (B) and overall response rate (C) of patients with metastatic colorectal cancer

2.6 治疗的安全性

试验组与对照组比较, 3/4 级皮肤毒性、3/4 级感染发生率高于对照组, 有统计学意义; 3/4 级高血压和 3/4 级神经系统不良事件的发生率低于对照组, 有统计学意义; 3/4 级胃肠道不良事件(包括腹泻, 恶心, 呕吐, 胃肠穿孔)和 3/4 级静脉血栓发生率高于对照组, 但没有统计学意义, 详见表 3。

3 讨论

本研究旨在采用 Meta 分析的方法定量评价抗 VEGF 与抗 EGFR 单抗联用治疗转移性大肠癌的有效性与安全性。在本研究中, 共纳入了 5 个采用贝伐珠单抗和西妥昔单抗或帕尼单抗联合治疗转移性大肠癌的临床研究, 研究结果显示, 两种类型的单抗

联用不仅 PFS 与 OS 均劣于对照组, ORR 也与对照组无差别。在安全性方面, 两种类型的单抗联用在

皮肤毒性和感染这两方面的发生率较对照组高, 但高血压与神经毒性的发生率略低。

表 3 抗 VEGF 与抗 EGFR 单抗联用治疗转移性大肠癌的不良事件的 Meta 分析  
Tab. 3 A Meta-analyses of concurrent use of anti-VEGF and anti-EGFR antibody on adverse events of patients with metastatic colorectal cancer

Adverse event	Treatment (%)	Control (%)	RR (95% CI)	P	Heterogeneity
3/4 grade adverse cutaneous events	51.62	15.73	12.6( 1.90, 83.84 )	< 0.05	$I^2 = 90\%$ , $P < 0.001$
3/4 grade infection	12.72	8.68	1.53( 1.13, 2.08 )	< 0.05	$I^2 = 42\%$ , $P = 0.16$
3/4 grade adverse gastrointestinal events*	35.23	25.82	1.48( 0.79, 2.77 )	0.23	$I^2 = 86\%$ , $P < 0.001$
3/4 grade venous thrombosis	7.85	6.73	1.18( 0.84, 1.65 )	0.34	$I^2 = 0\%$ , $P = 0.47$
3/4 grade hypertension	5.20	8.21	0.61( 0.42, 0.87 )	< 0.05	$I^2 = 0\%$ , $P = 0.71$
3/4 grade adverse events of nervous system	4.91	8.68	0.54( 0.37, 0.80 )	< 0.05	$I^2 = 60\%$ , $P = 0.08$

\* : Including diarrhea, nausea, vomit, gastrointestinal perforation

由于 VEGF 和 EGFR 的作用机制不同, 曾被推测可能在癌症治疗方面具有协同效应, 体外研究和动物试验均证实了这一点, 但在临床试验中的结果却不尽如人意。经过 Meta 分析综合结果来看, 两种单抗联用的 PFS 与 OS 均更短, ORR 也并没有得到改善。在检索文献时发现, 在已经开展过的两种单抗联用的临床研究中, 有一些研究曾因疗效差等原因被终止, 因而缺乏相关的研究结果和数据, 因此在本 Meta 分析中, 试验组与对照组各个效应量的风险比值可能被低估了, 但结论仍然是不变的, 即不支持两种类型单抗联用治疗转移性大肠癌。2010 年 NCCN 指南中亦明确表示, 不推荐细胞毒性药物、抗 EGFR 单抗与抗 VEGF 单抗三者联合应用<sup>[18,20]</sup>。

高血压也是贝伐珠单抗的常见不良事件, 与大肠癌患者的临床用药结果呈正相关。但在本 Meta 分析中, 除 Dotan 等 2012 年研究<sup>[20]</sup>外, 联合了贝伐珠单抗和 EGFR 抑制剂的试验组高血压的发生率低于对照组( 5.26% vs 8.30% )。高血压的异常降低提示联用 EGFR 抑制剂可能会降低贝伐珠单抗的效用。其余不良事件由于例数太少, 而无法综合信息作进一步的分析。

有研究<sup>[21-23]</sup>证实, 西妥昔单抗对转移性大肠癌患者确有疗效, 但仅 KRAS 野生型患者才能获此收益, KRAS 突变型患者疗效不佳。在本 Meta 纳入的研究中, 仅有 2 个研究针对 KRAS 作了亚组分析, 由于数据较少无法进行 Meta 分析, 因此未针对 KRAS 基因型作亚组分析。

由于纳入的各个研究之间存在一定程度的异质性, 本 Meta 分析尚存在以下局限性: (1) 由于各个研究的用药方案、用药剂量等存在差异, 可能导致效应量合并时存在偏倚; (2) 各个研究的随访期不完全一致, 也可能给 PFS、OS 的合并带来偏倚; (3) 纳入的随机对照试验太少, OS 与 ORR 的 Meta 分析存在较明显的发表偏倚, 有部分 EGFR 抑制剂尚未进行临床随机对照试验; (4) 某些研究包含的病例数较少, 存在较大的偏性。

目前的证据表明抗 VEGF 与抗 EGFR 单抗联用不仅不能提高转移性大肠癌患者的生存收益, 也并不更安全, 因此暂不推荐临床上使用“西妥昔单抗/帕尼单抗 + 贝伐珠单抗 + 化疗”的联合方案治疗此类患者。目前仍有 3 项相关的 III 期临床研究正在进行中。本课题组将不断地对数据进行更新, 使得到的结果更加具有说服力, 用于指导临床实践, 为延长转移性结直肠癌患者的寿命和提高其生活质量提供可靠的建议。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] Chen W, Zheng R, Zhang S, et al. Report of incidence and mortality in China cancer registries, 2009 [ J ]. Chin J Cancer Res, 2013, 25( 1 ): 10.
- [ 2 ] Wang X, Song ZF, Xie RM, et al. Analysis of death causes of in-patients with malignant tumors in Sichuan Cancer Hospital of China from 2002 to 2012 [ J ]. Asian Pacific J Cancer Prevention, 2013, 14( 7 ): 4399-4402.
- [ 3 ] Chen HM, Weng YR, Jiang B, et al. Epidemiological study of colorectal adenoma and cancer in symptomatic patients in China

- between 1990 and 2009 [J]. *J Dig Dis*, 2011, 12(5): 371-378.
- [4] Veronese ML, O'Dwyer PJ. Monoclonal antibodies in the treatment of colorectal cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2004, 40(9): 1292-1301.
- [5] Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, et al. Combined analysis of efficacy: The addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(16): 3706-3712.
- [6] Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: An active regimen for first-line Metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(15):3502-3508.
- [7] Reidy DL, Chung KY, Timoney JP, et al. Bevacizumab 5 mg/kg can be infused safely over 10 minutes [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(19): 2691-2695.
- [8] Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351: 337-345.
- [9] Van Cutsem E, Humblet H, Gelderblom J, et al. Cetuximab dose-escalation in patients with metastatic colorectal cancer with no or slight skin reactions on cetuximab standard dose treatment (EVEREST): Pharmacokinetic and efficacy data of a randomized study [C]. Florida: American society of clinical oncology gastrointestinal cancers symposium, 2007: 237.
- [10] Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(29): 1658-1664.
- [11] Martinelli E, Troiani T, Morgillo F, et al. Synergistic antitumor activity of sorafenib in combination with epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal and lung cancer cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(20): 4990-5001.
- [12] Ciardiello F, Caputo R, Damiano V, et al. Antitumor effects of ZD6474, a small molecule vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, with additional activity against epidermal growth factor receptor tyrosine kinase [J]. *Clin Cancer Res*, 2003, 9(4): 1546-1556.
- [13] Ciardiello F, Bianco R, Damiano V, et al. Antiangiogenic and antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor C225 monoclonal antibody in combination with vascular endothelial growth factor antisense oligonucleotide in human GEO colon cancer cells [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(9): 3739-3747.
- [14] 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.
- [15] Higgins J, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* [M]. England: The cochrane collaboration and John Wiley & Sons Ltd, 2008: 51-78, 187-357.
- [16] Hecht JR, Mitchell T, Chidiac C, et al. A randomized phase III B trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(5): 672-680.
- [17] Saltz L, Badarinarath S, Dakhil S, et al. Phase III trial of cetuximab, bevacizumab, and 5-fluorouracil/leucovorin vs FOLFOX bevacizumab in colorectal cancer [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2012, 11(2): 101-111.
- [18] Tol J, Koopman M, Cats A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in Metastatic colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(6): 563-572.
- [19] Dotan EJ, Meropol N, Burtness B, et al. A phase II study of capecitabine, oxaliplatin, and cetuximab with or without bevacizumab as frontline therapy for metastatic colorectal cancer. A fox chase extramural research study [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2012, 43(4): 562-569.
- [20] Saltz L, Lenz H, Kindler HL, et al. Randomized phase II trial of cetuximab/bevacizumab/irinotecan (CBI) versus cetuximab/bevacizumab (CB) in irinotecan-refractory colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(16s): 248.
- [21] Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(5): 663-671.
- [22] De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in Metastatic colorectal cancer treated with cetuximab [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(3): 508-515.
- [23] Bokemeyer C, Kohne C, Rougier P, et al. Cetuximab with chemotherapy (CT) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of the CRYSTAL and OPUS studies according to KRAS and BRAF mutation status [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(15S): 3506.

[ 收稿日期 ] 2013 - 10 - 09

[ 修回日期 ] 2013 - 01 - 05

[ 本文编辑 ] 韩丹