

结直肠癌的治疗真实世界研究进展*

张翔宇 张帅 赖浩 冯雁 综述 林源 审校

摘要 近年来,在医药卫生领域,利用真实世界数据生成真实世界证据的研究方法在药品研发、审批、适应证拓展等领域取得广泛的关注和认可,开展真实可信、高质量的真实世界研究证据(real world evidence, RWE),已成为循证医学的一个重要发展方向。本文介绍了近年来国内外关于结直肠癌真实世界研究的现状,将真实世界研究(real world research/study, RWS)与相应的随机对照研究(randomized controlled trial, RCT)的 meta 分析结果进行对比和评价,以阐述 RWS 的特征、研究方法、相对于传统 RCT 研究的优势,并归纳其在肠癌领域的应用现状。在此基础上,对 RWS 在结直肠癌临床研究中的价值和前景进行总结,为后续研究提供新的思路。

关键词 真实世界研究 结直肠癌 随机对照研究

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2021.20201631

Research progress of real world studies on colorectal cancer treatment

Xiangyu Zhang, Shuai Zhang, Hao Lai, Yan Feng, Yuan Lin

Correspondence to: Yuan Lin; E-mail: doctoryuanlin@sina.cn

Department of Gastrointestinal Surgery, Guangxi Medical University Cancer Hospital, Nanning 530021, China

This work was supported by the Guangxi Science and Technology Department Science and Technology Development Key Project (No. AB16380202, No. AB 18221086)

Abstract In recent years, in the medical and health field, the research method of generating real world evidence (RWE) using real-world data has gained increasing attention and recognition in the areas of drug research and development, approval, and expansion of indications. In addition, it has become an important development direction of evidence-based medicine to discover authentic and high-quality RWE. In this review, recent articles on real world research/study (RWS) of colorectal cancer at home and abroad were introduced. Moreover, the results of the meta-analysis of RWS and its corresponding randomized controlled trials (RCT) were compared and evaluated to elaborate on the characteristics, research methods, and advantages of RWS compared with traditional studies, and the condition of RWS application in the field of colorectal cancer was summarized. On this basis, the value and prospects of RWS in clinical research on colorectal cancer were summarized, providing new ideas for researchers in the future.

Keywords: real world research/study (RWS), colorectal cancer, randomized controlled trial (RCT)

在过去的数十年里,随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)是获取临床证据的“金标准”^[1],RCT 研究的结论被视为最高级别的循证证据。而随着医疗卫生领域理念和技术的进步,RCT 研究暴露出一系列的问题。如入选 RCT 的研究对象通常有严格的纳入和排除标准,并排除特殊人群及病情严重、合并症较多的患者,因此不能完全体现出患病人群的特征;其次,RCT 是理想、严格控制的环境中进行的研究,未考虑真实临床环境的复杂性;RCT 随访时间较短,结局评价目标往往仅选用 1 个或多个特定病症或体征,不适用于生存质量、病死率、复发率、伤残程度等远期结局的评价^[2-4]。因此,近年来临床中引入了真实

世界研究(real world research/study, RWS)概念。

1 RWS 的定义及特征

RWS 特征是采用大样本数据,放宽纳入和减少排除标准,长期随访,同时关注真实的临床环境,并根据患者实际的病情和意愿选用不同的干预措施,选用有广泛临床意义的指标来评价结局^[5]。RWS 更贴近临床实践,自开展以来就得到了全球的重视。中国、美国、欧洲各国均先后通过了一系列的政策法案来支持 RWS 的开展^[3-8]。RWS 目前已广泛应用于上市后药物的远期结局评价、患者依从性、疾病特征、癌症罕见亚型(包括结直肠癌)及特殊人群等多领域的研究。本文将详细介绍 RWS 在结直肠癌治疗领域的重

作者单位:广西医科大学附属肿瘤医院胃肠外科(南宁市530021)

*本文课题受广西重点研发项目(编号:AB16380202,AB18221086)资助

通信作者:林源 doctoryuanlin@sina.cn

要研究结果,并阐述 RWS 对比 RCT 的优势,展望 RWS 在结直肠癌研究的应用。

2 RWS 在结直肠癌治疗领域的进展

2.1 RWS 弥补 RCT 的不足

2004 年的 III 期 AVF2107 研究^[9]最早证实了贝伐珠单抗联合 IFL 化疗方案能够显著延长转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)患者的生存时间,随后大量的 RCT 也为贝伐珠单抗的疗效提供了证据。如 Jang 等^[10]的一篇 Meta 分析纳入了 9 篇关于贝伐珠单抗在转移性结直肠癌一线治疗的 RCT 研究,结果显示,与单纯化疗相比,化疗联合贝伐珠单抗显著延长无进展生存期(progression-free survival, PFS)和总生存期(overall survival, OS),而亚组分析发现,贝伐珠单抗仅与伊立替康为基础的化疗方案(FOLFIRI 或 ILF)联合时,才能有效提高 PFS 和 OS。Chen 等^[11]的 Meta 分析结果显示,在一线化疗中,化疗联合贝伐珠单抗可使 PFS 获益,但未能使 OS 获益。Hurwitz 等^[12]的 Meta 分析结果则发现,以奥沙利铂为基础的化疗方案联合贝伐珠单抗能使 PFS 获益,未能使 OS 获益。上述基于 RCT 的研究结果均未能证实贝伐珠单抗联合化疗的疗效,且贝伐珠单抗是否与特定化疗方案联用才能达到效果,也有待更进一步探究;其次,上述研究的对象大部分为 ECOG 评分 ≤ 1 分且无并发症的患者,对于不符合该标准的患者,其疗效和安全性未知。

为了解决上述问题,同时探究贝伐珠单抗在真实人群中的疗效和安全性,BRiTE 研究^[13]进行了贝伐珠单抗上市后再评价的真实世界研究。BRiTE 研究采用了宽松的纳入排除标准,纳入了 ECOG ≥ 1 分,既往接受过化疗或放疗,使用阿司匹林或非甾体类抗炎药,肝肾功能受损及合并有需药物治疗的糖尿病、高血压,消化性溃疡等并发症的患者,患者均接受了贝伐珠单抗联合化疗(包括 FOLFOX、FOLFIRI、XELOX、IFL 等)的一线治疗方案。BRiTE 研究也得到了与 III 期试验一致的结论:接受了贝伐珠单抗联合化疗的患者,中位 PFS 和 OS 分别为 9.9 个月和 22.9 个月,不同化疗方案组无显著生存差异,贝伐珠单抗相关的严重不良反应(adverse events, AEs)的发生与 RCT 基本一致,主要为:胃肠道穿孔(1.9%)、动脉栓塞事件(2%)、3~4 级出血(2.2%)、伤口愈合不良(4.4%)。BRiTE 研究作为药物上市后再评价的 RWS,证实了贝伐珠单抗在真实治疗环境下的疗效和安全性。尤其是为被 RCT 排除在外的特殊人群的治疗提供了证据,同时也证实了贝伐珠单抗并非需要联合特定的化疗方案起效。除此之外,奥沙利铂、曲氟尿苷、帕尼单抗等结直肠癌治疗药物,均有基于大样本 RWS 的上市后

研究检测其疗效和安全性^[14-16]。

2.2 真实医疗环境及人群中的疗效与安全性

贝伐珠单抗自上市后,缺乏其在中国 mCRC 人群治疗中的大样本资料,特别是安全性数据,为了填补这一空缺,秦叔逵等^[17]开展了 REACT 研究。这是一项前瞻性、非干预性、全国多中心的 RWS,旨在探究贝伐珠单抗联合氟尿嘧啶类药物的化疗方案在中国 mCRC 人群的疗效和安全性,共纳入 24 个研究中心的 606 例 mCRC 一线或二线治疗患者,患者均采用贝伐珠单抗联合氟尿嘧啶类药物为基础的方案化疗,进行 42 个月的随访,评估药物疗效,收集不良反应及生存质量的信息。该研究证实贝伐珠单抗联合氟尿嘧啶类药物的化疗在中国 mCRC 人群的疗效,患者临床获益明显,PFS 可达 9.1 个月,OS 为 21.9 个月。研究也发现该治疗方案总体安全性良好,与贝伐珠单抗有关的 ≥ 3 级 AEs 发生率为 10.9%。

RCT 通常在理想化临床条件下方法评估治疗措施,包括协议规定的剂量调整和毒性管理等,而在真实的医疗管理中,往往难以实现。因此,RCT 得到的结论可能难以复制^[18]。在药物上市后,往往需要开展 RWS 探究真实与理想疗效的差异。Michel 等^[19]为研究瑞戈非尼在真实世界中治疗 mCRC 的有效性和安全性,开展了一项前瞻性 RWS,设计上不同于 RCT,该研究根据患者的年龄及 ECOG 评分,将患者分为每日剂量 160 mg、120 mg、80 mg 组,虽然进行了剂量调整,但研究结果显示,患者的生存获益与 III 期试验一致,但治疗相关不良事件的发生比 III 期试验低。

2.3 寻找预后标记物及风险预测

RWS 能够帮助筛选出潜在的疗效或不良反应的高应答者,从而给予患者个体化、精准化的治疗。Montes 等^[20]关于 FOLFIRI+阿柏西普作为二线治疗方案在进展性 mCRC 中的 RWS,利用几个预后预测因子:ECOG 分值、肿瘤定位、转移部位数目、基因突变、一线化疗反应和癌胚抗原(CEA)水平,建立预后列线图(nomogram),根据列线图分值高低可以筛选出高、中、低风险的患者,以此预测 FOLFIRI+阿柏西普在此类患者群体中的疗效。一项基于 SEER 数据库的 RWS^[21],联合血清 CEA 水平和结直肠癌的 TNM 分期,建立了 CTNM 分期系统,该分期系统相对于传统的 TNM 分期,预后预测的准确性极大提高。Montes 等^[22]关于 FOLFIRI+阿柏西普治疗 mCRC 二线化疗的 RWS,发现治疗过程中高血压(任何级别)的出现与进展风险的降低显著相关。通过 RWS 寻找有效的临床标记物来预测疾病的转归、筛选目标人群,符合精准医学的趋势。

2.4 罕见亚型及特殊人群的研究

罕见亚型及特殊人群通常被 RCT 排除在外, 此类患者治疗策略的选择困难, 而 RWS 能为这类人群的治疗策略制定提供有力的证据。Colopredict Plus 试验^[23]表明, 以 1787 例高度微卫星不稳定型 (microsatellite instability, MSI-H) 的 II、III 期结直肠癌患者为研究对象, 发现 MSI-H 与女性、BRAF 突变和右半结肠部位这些因素有关。MSI-H 患者的 PFS、OS、无病生存期 (disease-free survival, PFS) 均高于微卫星稳定型 (microsatellite stability, MSS) 患者。Kayhanian 等^[24]关于 BRAF 基因突变患者在 mCRC 的 RWS 的结果显示, BRAF 突变型患者的 OS 明显低于 BRAF 野生型患者 (18.2 个月 vs. 41.1 个月), 在一线化疗中, BRAF 基因突变型患者的 PFS 与野生型相似 (8.1 个月 vs. 9.2 个月), 但在二、三线化疗中 PFS 明显下降 (二线: 5.5 个月 vs. 8.3 个月; 三线: 1.8 个月 vs. 5.6 个月), 且抗 EGFR 靶向药在 BRAF 突变患者中的疗效差。Kawamura 等^[25]一项关于老年 III 期结直肠癌患者辅助化疗的 RWS 结果显示, 辅助化疗并不能使老年患者 (≥ 75 岁) 生存获益。

2.5 治疗依从性与可行性

采用 RWS 的方法可用于分析患者治疗的依从性及依从性影响因素, 进而探究依从性对于治疗效果的影响, 最终评估治疗措施临床运用的可行性。Laurent 等^[26]关于 mFOLFOX6 化疗方案在 II、III 期结直肠癌患者术后辅助性化疗中的 RWS, 发现 65 ~ 70 岁的老年患者相对于其他年龄的患者更易发生第一个周期剂量减少, 早期停药和低相对剂量强度。Toshiki 等^[27]关于瑞戈非尼和曲氟尿苷替匹嘧啶片 (TAS-102) 在难治性的 mCRC 患者的 RWS, 发现两种药物在预后方面并无显著差异, 瑞戈非尼在手足综合征、肝酶升高、胆红素水平升高等不良反应方面发生率高, TAS-102 在恶心、呕吐、贫血、低白细胞血症等不良反应方面发生率高, 而使用 TAS-102 患者比使用瑞戈非尼的患者依从性更高。

2.6 疾病特征、负担及治疗模式

RWS 可以全面反应大样本患者的疾病特征、治疗模式和疾病负担的信息, 并探究影响生存预后的因素。为了探究中国 mCRC 患者的各线治疗的模式和花费负担, Shen 等^[28]利用多个医疗中心的电子病历系统开展了 RWS, 研究发现以奥沙利铂为主 (44%) 和以伊立替康为主 (36%) 的治疗方案分别在一线和二线治疗中占主导地位, 相比之下, 在三线缺乏一个主导的化疗方案。接受化疗+生物靶向制剂联合治疗的患者比例相对其他国家较低 (一、二、三线分别为 18%、13% 和 34%), 其中贝伐珠单抗和西妥昔单抗是两种

主要的生物靶向制剂, 占 80% 以上。一、二、三线治疗的人均直接医疗费用从 2 514 美元增加到 2 678 美元, 再增加到 5 121 美元。国内开展的另一项的 RWS^[29], 利用电子病历系统, 追踪了 1.37 万例接受结直肠癌手术患者的生存随访, 结果显示: I、II、III 和 IV 期结直肠癌手术患者 5 年 OS 分别为 91.92%、87.15%、70.49% 和 27.70%。

3 结语与展望

RWS 作为基于大数据的研究, 是 RCT 的重要补充, 已经在疾(病)负担、治疗模式、药物上市后再评价、药物拓展适应证、寻找有效的临床标记物、罕见亚型及特殊人群治疗策略制定等领域提供了大量信息。未来, 利用 RWS 的优势, 在结直肠癌研究的治疗领域将取得更多进展。目前, 国际指南往往是依据欧美等国家的人群所制定的, 缺少中国人群的数据, 利用 RWS 可以了解其在中国人群中的真实疗效, 从而制定符合中国人群的治疗策略。中国在结直肠癌治疗上对于生物靶向制剂的选择有限, 新的靶向药物上市后需要开展 RWS 进行疗效及安全性的研究, 在现有靶向药物的基础上拓展新的适应证并开发新药物的组合, 也需要 RWS 提供证据。在国内, 雷替曲塞二线治疗晚期结直肠癌的 RWS 正在开展中, RWS 可能为雷替曲塞拓展新的适应证提供证据。在精准医学的大环境下, RWS 能够帮助临床医师从多种靶向治疗中筛选出其潜在获益的患者群体。目前, 免疫治疗在 MSI-H mCRC 患者中的疗效已获得广泛认可, 而在 MSS 患者中的疗效却不显著, 免疫治疗联合其他治疗方式、双免疫药物联合等治疗方式的组合能否使此类患者生存获益, 期待更多的 RWS 提供解答。

参考文献

- [1] 田磊, 岳彩宾, 管欣, 等. 真实世界研究与随机对照试验在临床实践及卫生决策中应用的比较[J]. 中国医院药学杂志, 2019, 39(3): 274-277.
- [2] 曹越, 尹庆峰, 曾宪涛. 真实世界研究概述[J]. 武警医学, 2017, 28(4): 400-403.
- [3] 刘晓清, 孙晓川. 真实世界证据[J]. 协和医学杂志, 2017, 8(22): 305-310.
- [4] 李敏, 时景璞, 于慧会. 真实世界研究与随机对照试验、单病例随机对照试验在临床治疗性研究中的关系比较[J]. 中华流行病学杂志, 2012, 33(3): 342-345.
- [5] 黄卓山, 罗艳婷, 刘金来. 真实世界研究的方法与实践[J]. 循证医学, 2014, 14(6): 364-368.
- [6] Grapow MT, Wattenwyl RV, Guller U, et al. Randomized controlled trials do not reflect reality: real-world analyses are critical for treatment guidelines[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006, 132: 5-7.
- [7] Feinberg BA, Gajra A, Zettler ME, et al. Use of real-world evidence to support FDA approval of oncology drugs[J]. Value Health, 2020, 23(10): 1358-1365.

- [8] 李昱佳,陈垂雄,黄丽红,等.不同领域现实世界临床研究证据转化的应用策略[J].*中国临床医学*,2021,28(5):744-750.
- [9] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(23):2335-2342.
- [10] Jang HJ, Kim BJ, Kim JH, et al. The addition of bevacizumab in the first-line treatment for metastatic colorectal cancer: an updated meta-analysis of randomized trials[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(42): 73009-73016.
- [11] Chen YX, Yang Q, Kuang JJ, et al. Efficacy of adding bevacizumab in the first-line chemotherapy of metastatic colorectal cancer: evidence from seven randomized clinical trials[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2014:594930.
- [12] Hurwitz HI, Tebbutt NC, Kabbinavar F, et al. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials[J]. *The Oncologist*, 2013, 18(9): 1004-1012.
- [13] Kozloff M, Yood MU, Berlin J, et al. Clinical outcomes associated with bevacizumab containing treatment of metastatic colorectal cancer: the BRiTE observational cohort study[J]. *The Oncologist*, 2009, 14(9):862-870.
- [14] Yu ZQ, Huang R, Zhao L, et al. Safety profile of oxaliplatin in 3, 687 patients with cancer in china: a post-marketing surveillance study[J]. *Front Oncol*, 2021, 21(11):757196.
- [15] Boku N, Sugihara K, Kitagawa Y, et al. Panitumumab in Japanese patients with unresectable colorectal cancer: a post-marketing surveillance study of 3085 patients[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2014, 44(3):214-223.
- [16] Yoshino T, Uetake H, Funato Y, et al. Post-marketing surveillance study of trifluridine/tipiracil in patients with metastatic colorectal cancer[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2021, 51(5):700-706.
- [17] 秦叔逵,邓艳红,毕锋.贝伐珠单抗联合含氟尿嘧啶类化疗方案治疗晚期转移性结肠直肠癌的前瞻性、非干预性、全国多中心临床研究(REACT)[J].*临床肿瘤学杂志*,2016,21(10):865-873.
- [18] Schilsky RL. Finding the evidence in real-world evidence: moving from data to information to knowledge[J]. *J Am Coll Surg*, 2017, 224(1):1-7.
- [19] Michel D, Lone NP, Leopold O, et al. Safety and effectiveness of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice in the prospective, observational CORRELATE study[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 123:146-154.
- [20] Montes AF, Lopez CL, Martinez GA, et al. Prognostic nomogram and patterns of use of FOLFIRI-Aflibercept in advanced colorectal cancer: a real-world data analysis[J]. *The Oncologist*, 2019, 24(8):687-695.
- [21] Qi L, Peng L, Dakui L, et al. Combination of carcinoembryonic antigen with the American joint committee on cancer TNM staging system in rectal cancer: a real-world and large population-based study[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 13(11):5827-5834.
- [22] Montes AF, Lago NM, Rúaet MC, et al. Efficacy and safety of FOLFIRI/aflibercept in second-line treatment of metastatic colorectal cancer in a real-world population: Prognostic and predictive markers[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(3):882-889.
- [23] Noepel DS, Juettenull H, Feder IS, et al. High microsatellite instability (MSI-H) is associated with distinct clinical and molecular characteristics and an improved survival in early colon cancer (CC); real world data from the AIO molecular registry colopredict plus[J]. *Z Gastroenterol*, 2020, 58(6):533-541.
- [24] Kayhanian H, Goode E, Sclafani F, et al. Treatment and survival outcome of BRAF-mutated metastatic colorectal cancer: a retrospective matched case control study[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2018, 17(1):69-76.
- [25] Kawamura H, Morishima T, Sato A, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival benefit in stage III colon cancer patients stratified by age: a Japanese realworld cohort study[J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):19.
- [26] Laurent M, Guetz G, Garin BS, et al. Chronological age and risk of chemotherapy nonfeasibility: a real-life cohort study of 153 stage II or III colorectal cancer patients given adjuvant- modified FOLFOX6[J]. *Am J Clin Oncol*, 2018, 41(1):73-80.
- [27] Toshiki M, Hiroya T, Satoshi H. Regorafenib versus Trifluridine/Tipiracil for refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective comparison[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2017, 16(2):15-22.
- [28] Shen L, Li Q, Wang W, et al. Treatment patterns and direct medical costs of metastatic colorectal cancer patients: A retrospective study of electronic medical records from urban China[J]. *J Med Econ*, 2020, 23(5):456-463.
- [29] 周昌明,郭天安,莫森,等.以大型单中心医院登记为基础的1.37万例结肠直肠癌手术患者生存报告[J].*中国癌症杂志*,2020,30(4):246-253.

(2021-01-30 收稿)

(编辑:武斌 校对:李玲妹)

作者简介



张翔宇 专业方向为胃肠道肿瘤的外科治疗和临床预后预测体系研究。

E-mail: 949195924@qq.com