

编者按：随着西妥昔单抗和贝伐珠单抗获准用于治疗转移性结直肠癌（mCRC）患者，关于二者之中哪种药物更具生存获益、一线治疗方案的选择以及维持治疗方案的选择等问题一直存在争议。为此，在今年美国临床肿瘤学会（ASCO）年会上，结直肠癌领域的热点研究 CALGB/SWOG 80405、CAIRO3 颇受关注。本报特约我国结直肠癌诊治领域著名专家沈琳教授解读这两项研究，并展望结直肠癌研究发展方向，以飨读者。

大数据时代引领未来结直肠癌研究进步

访北京大学肿瘤医院副院长沈琳教授

▲本报记者 李玉梅

热点研究解读与启示

CALGB/SWOG 80405 研究即比较 FOLFIRI（伊立替康+氟脲嘧啶+亚叶酸钙）或 mFOLFOX6（奥沙利铂+氟脲嘧啶+亚叶酸钙）联合贝伐珠单抗与西妥昔单抗治疗 KRAS 野生型 mCRC 的Ⅲ期临床试验显示，化疗+西妥昔单抗与化疗+贝伐珠单抗治疗 KRAS 野生型（密码子 12 和 13）mCRC 患者的 OS 相当；两者皆可用于一线治疗（摘要号 LBA3）。中期分析显示，化疗+贝伐珠单抗组和化疗+西妥昔单抗组 OS 分别为 29.04 个月和 29.93 个月，PFS 分别为 10.84 个月和 10.45 个月。

CAIRO3 研究即采用化疗+贝伐珠单抗对 mCRC 进行诱导治疗后对比观察与卡培他滨+贝伐珠单抗维持治疗的疗效的Ⅲ期研究证实，用以贝伐珠单抗为基础的治疗方案进行维持治疗有效（摘要号 3504）。与观察组相比，维持治疗组至第 2 次进展的 PFS 有 3.2 个月获益；从总生存指标来看，维持治疗组和观察组比较差异无统计学意义。



沈琳 教授

“近 30 个月”成为 mCRC 生存期的“新旗帜”

“我认为，大家之所关注 CALGB/SWOG 80405 研究，旨在从一线靶向药物选择上了解贝伐珠单抗与西妥昔单抗对患者生存有何差异，大家对此非常期待。”沈教授表示，大家既希望临床研究结果与临床实

践相似，又希望临床研究真正回答一些临床中问题。试验结果即在意料之中，又在意料之外。虽然该项研究无法回答所有临床疑问，但是它可告诉我们，随着大家对结直肠癌的了解越来越深，可能提供的药物就越多，

患者的生存获益也越多，这一点令大家很欣喜。

“不管是先用贝伐珠单抗，还是先用西妥昔单抗，只要能合理使用，那么整体上两组患者生存期都能接近 30 个月，这是很大的进步。”沈教授总结道。

不良反应影响患者的药物治疗选择

贝伐珠单抗与西妥昔单抗的不良反应谱有所不同。西妥昔单抗的主要不良反应是皮疹等，对于特别注重外表形象的患者，可能会影响选择该药；其他不良反应还包括异样感觉、腹泻、黏膜炎等，但均不影响患者生存、不危及生命，而且随着西妥昔单抗用

药时间延长，这些不良反应会明显减轻。贝伐珠单抗最常见不良反应为高血压、蛋白尿、出血，若进行很好的筛选与对症治疗即可防治，相对来讲患者长期使用接受度会高些；对于有出血风险或穿孔风险的患者，手术或者手术后、急诊手术的患者，均应慎用

贝伐珠单抗。

但一项临床研究仅能给我们有限的证据，不可能告诉我们一种一成不变的用药方案。临床上，不仅要关注药物的疗效还要注意患者的耐受性和依从性，药物的不良反应不同也是临床选择合适患者的依据之一。

根据患者及疾病特征给予合适维持治疗

沈教授介绍，关于维持治疗，一种是“主动维持治疗”，即患者治疗一段时间后，为了让其获得较好生活质量，停用一些影响生活质量的化疗药物，或者继续使用单药，或在经济条件允许下加用靶向药维持治疗。一种是“被动维持治疗”，即患者根本承

受不了连续的强力化疗，使得生活质量受影响、化疗无法进行，而目前靶向药物均需联合化疗药物，所以这些患者在早期可能是联合治疗，当出现骨髓抑制等反应时停药。还有一种就是用药一段时间后，即使没有太大反应也维持一段时间，然后再继续原来的方案。

“如何进行维持治疗，是一个必须考虑的问题。”沈教授指出，诚然，维持治疗时间的长短、治疗敏感性以及是否会产生诱导耐药，均值得关注。CAIRO3 研究显示患者有 PFS 获益，但是还不能说贝伐珠单抗联合卡培他滨维持治疗能给患者带来生存获益。

精确人群筛选带来更多获益

贝伐珠单抗用于临床患者最大的问题是非筛选人群，若能找出从该药真正获益人群的生物标志物，则可更理想的指导用药。当前，美国联合欧洲国家在做这方面的工作，希望能得到一些大数据方面的资料，并找出获益人群的生物标志物；若该问题解决的话，则可能进一步提高药物带来的临床获益。

在 mCRC 中，KRAS 野生型大概占 60% 以上；去除 NRAS 突变者，RAS 基因野生型仍超过 50%。选择的人群越精确，其研究结果可能越有益于患者。目前仅是 KRAS 基因相关结果，RAS 基因突变人群结果尚未公布。相信，RAS 相关结果的公布或可使人群选择更加精确。

因为贝伐珠单抗与西妥昔单抗作用机制不同，一个是作用于肿瘤生长微环境，一个是直接针对肿瘤细胞生长；大家对肿瘤细胞本身的关注度可能更多一点，对微环境了解的不够充分，但我们相信总有一天会解决这个问题，从而找出重要生物标志物、精确筛选患者人群。

值得关注的研究进展

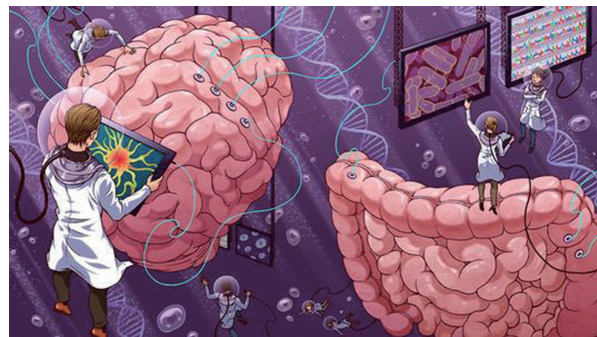
大数据分析 with 个体化分型

沈教授介绍，今年 ASCO 会议教育、转化研究等专场公布了很多大数据、结直肠癌的个体化分型，包括左半结肠、右半结肠以及分子生物标志物的分型。大数据分析、个体化分型对临床实践的影响远远超过单个临床研究。同时，这让我们特别期待将来的研究，特别是多中心协作的临床以及转化研究，聚焦如何认识结直肠癌、如何对结直肠癌进行更好地个体化治疗等。这方面的进展值得大家关注。

关于结直肠癌研究大数据，欧美之间协作已对多项前瞻性临床研究中的相关生物标志物进行数据分析，目前发现结直肠癌可分成 4~5 型，其对将来临床实践的影响可能是革命性的。现已知右半结肠突变率高，化疗效果差，而对于左、右半结肠癌选择哪个药更好，左半结肠癌特征，直肠癌与结肠癌是否一致，这方面的研究

必然伴随结直肠癌治疗的进步。大数据分析是单个临床研究所不能及的。

此外，关于大数据的一个例子是 ASCO 启动的 CANCER · LINQ 项目。这一项目是利用计算机网络，从全国所有癌症诊疗机构的电子病历提取相关癌症医疗数据。该项目蕴藏着巨大的机会，因为它使人们首次有可能在全国范围内对原先储存在分散的数据仓库或纸质文件中癌症相关临床决策数据、实验室数据以及医疗护理处置和临床转归数据进行分析 and 利用，人们从这些真实世界的大数据中可了解近年来许多重大的临床试验和转化性研究结果报道之后，它们对临床决策究竟有何影响？ASCO 2013-2014 年度轮值主席 Clifford A. Hudis 教授认为，这一项目的实施对未来癌症临床研究与治疗乃至整个医学的发展都将产生深刻的影响。



mCRC 临床研究方向 分层和个体化治疗

“mCRC 研究将来要分型、分类。目前我们还没有真正实现个体化治疗，但至少分层治疗是必须做的。”沈教授指出，我国大肠癌病例中，直肠癌占将近 50%，乙状结肠和直肠癌病例超过 70%。我国结直肠癌与欧美人群分布

稍有差异，右半结肠癌病例较多。对于如何治疗，应关注其生物学特点、分门别类地治疗。举例讲，与非黏液腺癌相比，黏液腺癌治疗效果较差，其治疗是否应选择不同化疗药物？我们现在还无法回答，需要进一步关注和研究。