

TAILOR 研究登陆世界胃肠肿瘤大会

FOLFOX-4 联合西妥昔单抗一线治疗中国 RAS 野生型 mCRC 患者疗效显著

▲ 本报记者 赵佩

6月29日至7月2日，第18届世界胃肠肿瘤大会在西班牙巴塞罗那召开，会上公布了TAILOR研究结果。该研究由南京八一医院副院长秦叔逵教授和上海天佑医院副院长李进教授领衔，在RAS野生型（RAS wt）转移性结肠直肠癌（mCRC）一线治疗中，比较FOLFOX-4（奥沙利铂联合5-氟尿嘧啶和亚叶酸钙）联合西妥昔单抗与FOLFOX-4的疗效。该研究入选大会最新突破性研究（LBA），由复旦大学附属中山医院刘天舒教授代表研究协作组口头报告了其结果。

研究背景

FOLFIRI（伊立替康联合5-氟尿嘧啶和亚叶酸钙）或FOLFOX化疗联合西妥昔单抗是RAS wt的mCRC患者的标准一线方案。CRYSTAL III期研究和OPUS II期研究结果均表明，一线FOLFIRI或FOLFOX-4联合西妥昔单抗可改善该类患者结局。

TAILOR研究是一项开放标签、多中心随机III期研究，旨在中国人群中

验证这一方案的有效性和安全性。该研究入组393例RAS wt mCRC患者，评价两种治疗方案的有效性，其中193例随机进入FOLFOX-4联合西妥昔单抗组，200例进入FOLFOX-4组。治疗持续直到疾病进展或不能耐受毒性，主要终点是无进展生存（PFS）期，关键的次要终点包括总生存（OS）期、完全缓解率（ORR）、安全性和耐受性。



秦叔逵 教授



李进 教授

研究结果

TAILOR研究结果显示，与FOLFOX-4相比，FOLFOX-4联合西妥昔单抗组有更高的累积化疗剂量，可能是PFS时间更长从而给药时间长。FOLFOX-4

联合西妥昔单抗组PFS显著优于FOLFOX-4组，分别为9.2个月和7.4个月（HR=0.69，P=0.004）。两组次要终点ORR分别为61.1%和39.5%（OR=2.41，

P<0.01）；中位OS分别为20.7个月和17.8个月（HR=0.76，P=0.02）。安全性方面，并未出现非预期的不良反应，安全性和耐受性都比较好。

研究者说

TAILOR研究领导者秦叔逵教授介绍说，FOLFOX-4联合西妥昔单抗一线治疗中国RAS野生型mCRC患者，明显地提高客观有效率（ORR），改善生存（PFS和OS），完全达到预期目标。该项研究设计严密，质控严格，数据翔实，提供了充分的和高级别的循证医学证据，奠定了西妥

昔单抗联合奥沙利铂化疗作为RAS野生型mCRC一线标准治疗的地位。

TAILOR研究由我国专家学者提出思路，独立设计，全国26家研究中心共同参与和精诚合作，凝聚了集体的心血和汗水。它不仅证明了上述联合方案治疗国人RAS野生型mCRC患者具有显著的优越性，从而指导临

床实践；同时，“一锤定音”，解决了长期以来西方学者对于有关方案的争论困扰，为全球肿瘤事业做出了积极的贡献。

另外，该项研究也契合当前提倡的精准医学新理念：RAS突变不仅可以提示mCRC的不良预后，也是预测西妥昔单抗疗效的重要指标，有助于体现个体化治疗。

p16/Ki-67 双染检测助力宫颈癌前病变诊断

日前，在中华医学会第十四届全国细胞病理学会议暨细胞病理学读片会上，中山大学附属第一医院病理科主任余俐教授同与会病理及肿瘤领域的专家深入交流并探讨了CINtec®PLUS p16/Ki-67免疫细胞化学双染检测对于辅助宫颈癌前病变诊断的重要性。采用免疫组化双染技术在宫颈上皮细胞或组织中检测两种生物标志物p16和Ki-67以辅助诊断宫颈癌前病变已成为当前各国研究的重点。

p16/Ki-67 双染检测辅助细胞学诊断降低阴道镜转诊率

余俐教授指出：“宫颈癌筛查的目的是找出高级别宫颈上皮内瘤变（CIN2+）病变。较为理想的宫颈癌筛查手段应该是在提高细胞学检测敏感性的同时，能够不损失其特异性，或者可以通过客观的生物标志物，标记出高级别病变的细胞，以辅助细胞学检测结果的判读和诊断。”

2012年，下生殖道HPV相关的鳞状病变的命名标准化计划（LAST）指南发布，认定p16是唯一有足够临床研究数据证实其可用于宫颈癌前病变诊断的生物标志物，建议使用特定克隆号（E6H4）的p16^{INK4a}抗体作为检测HPV感染是否影响到细胞周期调控的生物标志物。该克隆号是全球唯一获得IVD认证

的p16^{INK4a}抗体。2015年11月26日，CFDA批准罗氏诊断CINtec®PLUS细胞学试剂盒（抗p16（E6H4）/Ki-67（274-11AC3）单克隆抗体鸡尾酒试剂（免疫细胞化学法）用于宫颈脱落细胞学的诊断。

p16在细胞周期的阻滞期具有抑制细胞增殖的功能，而另一种生物标志物Ki-67则指示细胞增殖。因此，在同一个细胞周期，生理机能正常细胞中不可能同时表达p16与Ki-67，如二者同时表达，则提示细胞周期失调。CINtec®PLUS细胞学双染检测能够同时检测出HPV持续感染后过表达的p16和Ki-67。经染色，p16核呈棕黄色或胞浆与核均呈棕黄色，Ki-67核呈红色染色。如双染阳性，强烈提示CIN2+病变，需

立即进行阴道镜检查；如双染阴性，可随访1年后复查。CINtec®PLUS细胞学检测可以帮助医生客观地判断哪些人群需要做进一步的阴道镜检查，显著降低了阴道镜转诊率，减少患者不必要的检查与治疗。

2015年，Besthesda指南推荐免疫细胞化学可辅助细胞学诊断，在检出HSIL病变中，p16/Ki-67双染与细胞学检测的特异性相当，且具有高敏感性。余俐教授表示：“CINtec®PLUS检测基于客观的生物标志物表达，能更准确地发现潜在的高级别病变患者，提高宫颈癌前病变检出率，弥补了现有宫颈癌细胞学检测的不足，降低漏诊率，减少过度诊断，同时也为细胞病理医生减轻了工作强度。”

CINtec®PLUS 双染检测灵敏度与特异性高

FDA注册的美国本土最大型的前瞻性宫颈癌筛查临床试验ATHENA研究，入组47208例受试者，进行了基于cobas HPV初筛策略和以细胞学为基础筛查策略的三年随访试验。

结果显示，针对HPV16/18以外的12种高危型HPV阳性患者，比较巴氏涂片细胞学与CINtec®PLUS检测，评估3年内进展为CIN3+风险时发现，CINtec®PLUS检测能够得到简单、客观的结果，明确提示患者风险以及是否需转诊阴道镜。CINtec®PLUS阳性患者在3年内进展为CIN3+病变的风险远高于细胞学ASCUS以上的患者，

具有更好的阳性预测值，需要转诊阴道镜以减少漏诊。CINtec®PLUS阴性的患者，3年内发生CIN3+病变的风险低于细胞学NILM的患者，具有更好的阴性预测值，不需要转诊阴道镜，帮助减少过度治疗。

前瞻性PALMS研究入组来自5个欧洲国家的27349例病例。数据显示，CINtec®PLUS双染检测具有高灵敏度与高特异性（以CIN2+为终点），可用于非典型鳞状上皮细胞（ASC-US）分流（灵敏度92%~94%，特异性78%~81%）、LSIL分流（灵敏度86%~94%，特异性51%~73%），HPV初筛后对高危型HPV阳性者分流（灵

敏度74%~88%，特异性75%~83%），对细胞学阴性但高危型HPV阳性患者进行分流（灵敏度82%~92%，特异性79%~82%）。

2015年，该研究发表在《癌症细胞病理学》的最新数据显示：对于细胞学ASC-US患者的分流中，CINtec®PLUS检测和HC2 HPV检测的阴道镜转诊率分别为26%与42%；对于细胞学LSIL患者的分流中，阴道镜转诊率分别为53%与84%。证实使用CINtec®PLUS检测能够显著降低阴道镜转诊率，减少不必要的阴道镜转诊，避免过度诊断，同时能够帮助临床医生对患者进行精准分层管理，进而实现早期干预。