

ESMO2016年会的结直肠癌口头报告专场公布了11项研究结果，但纵观ESMO该领域的研究结果，尚缺乏能激荡心情、改变实践的临床研究。



ESMO 2016 年会之肠癌研究深度解读

期待有更多可改变临床实践的肠癌研究

▲ 同济大学附属东方医院 李进 复旦大学附属肿瘤医院 陈治宇

新辅助放化疗后手术时机 何时最佳？

既往 Lyon R90-01 研究显示，长程新辅助放化疗后 6~8 周手术对比 2 周手术，T 分期的降期率更高。如将放化疗和手术时间间隔延长至 12 周，能否提高肿瘤降期进而提高 pCR 率、保肛率等仍不明确。

来自英国 Marsden 医院的研究者随机对比了局部晚期直肠癌放化疗后 6 周和 12 周手术患者，研究设计主要考量 mrT- 分期降期率从 6 周的 40% 增至

12 周的 60%。

结果显示，mrT 降期率在 6 周组和 12 周组分别为 52 (43%) 和 67 例 (58%，P=0.019)；mrN 降期率分别为 54 (44%) 和 61 例 (53%)，差异无统计学意义。pCR 率分别为 9% 和 20%，两者术后并发症无明显差异，吻合口漏的发生率仅为 1%。研究结果初步认为，延长等待时间能带来更显著的 mrT 分期降期率，提高 pCR 率和 mrTRG 评分，但研究细节不足。

而近期在《临床肿瘤学杂志》发表了法国的一项类似研究提出了相反的研究结果，该研究将 T3/4 或 N+ 的局部晚期直肠癌患者手术时间从放化疗后的 7 周和 11 周进行对比，主

要终点为 pCR 率。结果显示，在 7 周和 11 周，pCR 率分别为 15.0% 和 17.4% (P=0.6)，术后并发症为 44.5% 和 32%，在延迟组明显增加，而两组吻合口率的发生率都在 15%。

相似的研究却得到了矛盾的结果，因此很难得出结论性意见。延长放化疗后的间隔期并给予系统性化疗能够提高术后 pCR 率。这个结论得到了 MSKCC 的 TIMING 研究证实，放化疗后给予 6 周期的 FOLFOX 方案，术后 pCR 可高达 38%。因此，放化疗后延长等待手术时间、不给予间隔期化疗能否提高 pCR 率、延长总生存仍难以定论。

液体活检监测疗效及指导预后

尽管在 2016 年 ESMO 指南中对于循环肿瘤细胞 (CTC) 和循环肿瘤 DNA (ctDNA) 在 mCRC 的常规临床诊疗中不予推荐，但是越来越多的研究显示液体活检在 mCRC 系统性治疗中有一定的意义。

一项回顾性分析对参加 ACCORD21-METHEP2 研究中可切除肝转移的患者，予系统性治疗同时，进行入组时、治疗 1 个月和肝脏术前进行 3 次液体活检检测。研究发现，治疗前能检测到的 CTC 数量，在治疗后 1 个月和拟行肝脏术的患者比例逐步降低，在拟行肝脏术者，≥ 1 CTC 的比例从治疗前的 42% 降至 7%，而 ≥ 3 CTC 的比例则从 19% 降至 0。在 ctDNA 水平中发现类似变化，92% 组织 KARS 突变患者在治疗前 ctDNA 中可检测到 KRAS 突变，治疗后 1 月血液中 KRAS 检测率降低到 63%，而在拟行肝脏术者进一步降至 19%。如果患者在进行手术时 CTC 计数高以及 ctDNA 检测到突变患者，其 R0/R1 切除率明显降低，从预后的角度也发现，基线及治

疗后 1 个月 CTC 计数和 OS 相关，而只有术前 ctDNA 是预后因素。

BRAF 突变的 mCRC 约在 5%~10%，对常规治疗高度抗拒、预后差，临床较难处理。单一的 BRAF 抑制剂对这类患者几乎无效。针对 2 种或 3 种靶向药物联合是否疗效更优，美国和法国的研究者共同进行了一项入选 BRAF 突变 mCRC 患者的研究。

该研究采用 BRAF 抑制剂 -Dabrafenib、MEK 抑制剂 -Trametinib 以及抗 EGFR 单抗 -帕妥单抗 (Panitumumab)，两两联合 (DP 或 TP) 或者 3 药联合 (DTP)，同时进行 ctDNA 检测靶基因突变。纳入 134 例患者，大部分为复治患者。在 DP 组和 TP 组，RR 分别为 10% 和 0%，PFS 分别为 3.4 个月和 2.8 个月，而 DTP 组为 18%，PFS 未达到。

连续的 ctDNA 检测发现突变的 BRAF 片段在 DTP 组治疗后第 4 周有 86% 患者降低水平超过 70%，50% 的 PR 患者在第 6 周降低仍然超过 70%。RAS 继发突变可能是 BRAF 突变者对 3 药联合耐药的潜在机制。

分子靶点和标记物的探索依然在路上

近年来，转移性结直肠癌药物研发过程中面临的最大困境是对肿瘤发生、发展及转移过程中分子事件的理解，无法确定有明确意义的 Actionable 且能够 druggable 的靶点。

欧洲癌症治疗研究组织的 SPECTAcOLOR 研究对 389 例患者进行了 328 个癌基因的二代测序，结果显示 MSS 患者为 370 例，19 例患者为 MSI-H，比例为 4.8%。在 MSI-H 患

者中，中位基因突变位数为 8，而 MSS 患者只有 3 个；BRAF 突变率分别为 36.8% 和 10.5%；ERBB2 突变为 1.2%，扩增为 3.5%，16% 的 MSI-H 患者存在 TSC1 突变，可能可作为 PI3K-mTOR 通路的潜在靶点，研究总体发现 10% 左右的结直肠癌患者存在可作为潜在靶点的基因改变。

结直肠癌分子分型的拓展可以看到潜在的进步。例如 MSI-H 患者采

用抗 PD-1 治疗；MSS 患者采用抗 PD-L1 单抗联合 MEK 抑制剂；HER2+ 阳性患者采用拉帕替尼联合曲妥珠单抗双靶向治疗；BRAF 突变患者采用 BRAF 抑制剂联合抗 EGFR 单抗及 MER 抑制剂的三重靶向治疗。

HERACLES 研究证实了 KRAS 2 号外显子野生型的 mCRC 患者中，5% 的患者为 HER2+，采用拉帕替尼联合曲妥珠单抗双靶联合治疗，30% 的患者

得到客观缓解，DCR 高达 74%。而在 III 期接受辅助治疗的结肠癌中，ERBB2 基因是否有预后或者作为治疗靶点的潜在价值。

PETACC8 研究对 1795 例患者样本进行 NGS 筛查，且对 ERBB2 基因进行了突变和易位分析。

结果显示，接近 4% 的结肠癌患者存在 ERBB2 基因异常，在辅助治疗的结肠癌患者进行 ERBB2 基因检测对于预后具有指导意义。

新药研究令人失望

与如火如荼的免疫检查点抑制剂在其他肿瘤治疗中得到突破性结果不同的是，结直肠癌领域近年未出现颠覆性疗效的药物。

比利时 Van cutsem 教授旨在评价多血管激酶抑制剂 -Nintedanib 在标准治疗失败后 mCRC 中的治疗价值，该药物作用靶点包括在血管生成过程中的多种激酶。研究纳入 768 例患者，随机分至 Nintedanib

组和安慰剂组，研究终点包括 PFS 和 OS。

结果显示 Nintedanib 组与安慰剂组相比，中位 PFS 提高了 0.1 个月 (1.5 个月与 1.4 个月，HR0.58，95% CI 0.49~0.69，P<0.0001)，OS 分别为 6.4 个月和 6.1 个月，差异无统计学意义。结果表明，在标准治疗失败后，采用抗血管生成的多激酶抑制剂对难治性患者难以奏效。

Napabucasin (BBI608)

通过靶向 STAT3、β-catenin 和 Nanog 信号通路从多方位抑制肿瘤干细胞。NCI CTG/AGITG CO.23 研究是比较 BBI608 组和安慰剂对照组的 III 期

试验，入组患者的标准和 LUME-colon1 研究相同，纳入 282 例 mCRC 患者。结果显示，没有发现两组在 DCR、PFS 和 OS 中的差别。

两个失败的新药研究意味标准治疗失败的 mCRC 患者后续治疗难度增加。抗血管生成治疗对既往使用过的患者能否改善末线治疗的效果，没有确定性分子标记物是此类药物缺乏特异性靶向的软肋；first-in-class 的药物应用于 mCRC，不利用分子标记物筛选富集潜在有效优势人群，增加了失败的风险。

研究表明，第一，采用灵敏度高的检测方法，组织和外周血中检测到的 KRAS 突变率一致性高，ACCORD21-METHEP2 研究中可得到 92% 的符合率。第二，对 BRAF 突变者，3 种靶向药物联合提供新的治疗选择是否有确定性疗效，需 III 期临床研究证实。第三，2 项标记物研究提示，液体活检在 CRC 中的不同临床情况均有重要作用，但真正指导临床实践依然有很长的路要走。