

专家介绍

沈琳,女,教授,北京大学肿瘤医院消化肿瘤内科主任医师,博士生导师。主要研究方向为消化系统肿瘤的诊断与治疗,以及药物临床试验与转化研究。先后牵头或参加国家自然科学基金、973 子课题、863 子课题、首都医学发展科研基金(联合攻关)、北京市科技计划课题(重点项目)、北京市自然科学基金重点项目以及横向课题 30 余项。以第一作者或通讯作者发表论文 100 余篇,包括 SCI 论文 60 余篇,累计影响因子>150 分。作为副主编编写专著《消化道恶性肿瘤化学治疗》,共参与编写专著 9 部。多次主持并参加国际及国内多中心临床研究 80 余项,特别是牵头组织国内多中心临床研究,多项研究结果成为我国制定消化道肿瘤临床诊疗规范的循证医学依据。学术任职包括历任中国医师协会外科医师分会 MDT 专委会主任委员、中国抗癌协会胃癌专业委员会副主任委员兼秘书长、中国医疗保健国际交流促进会下属结直肠癌肝转移治疗专业委员会副主任委员、中国抗癌协会大肠癌专业委员会常务委员、中国女医师协会临床肿瘤学专家委员会副主任委员、中国老年学学会老年肿瘤专业委员会执行委员会常务委员兼副秘书长、中国胃肠道肿瘤临床试验协作组(CGOG)执行主席等。担任《中国医学前沿杂志》副主编,《北京大学学报(医学版)》《中华胃肠外科杂志》《临床肿瘤学杂志》《肿瘤研究与临床》《中国药物警戒》《中华结直肠疾病电子杂志》等期刊编委。

精准医疗快速发展时期结直肠癌治疗沉淀与突破

沈琳*

(北京大学肿瘤医院消化肿瘤内科,北京 100142)

[摘要] 目前,结直肠癌的多学科综合治疗理念被越来越多的人接受。同时,分子分型指导下的个体化治疗也日趋成熟。结直肠癌是高度异质性肿瘤,其发病由一系列遗传事件和表观遗传学事件所造成。随着大数据以及精准医疗时代的到来,结直肠癌分子分型,包括左、右半结肠以及分子生物标志物的分型越来越重要。如何识别结直肠癌的异质性和个体间差异、如何更好地进行精准治疗,将成为未来结直肠癌治疗的焦点。

[关键词] 结直肠癌;多学科综合治疗;分子分型;精准医疗

[中图分类号] R735.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)03-261-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20160302

The reflection and breakthrough of colorectal cancer treatment in the rapid developing era of precision medicine

Shen Lin*

(Department of Gastrointestinal Oncology, Beijing Cancer Hospital & Institute, Peking University, Beijing 100142, China)

[Abstract] The multidisciplinary approach to colorectal cancer has been well accepted, recently. Meanwhile, individualized drug therapy has been developed by the guidance of molecular subtyping. Colorectal cancer is a heterogeneous disease that develops as a consequence of both genetic and epigenetic events. In the new era of big data and precision medicine, the molecular subtype of colorectal cancer is becoming more and more important, including differentiation of molecular biomarkers and locations of cancer. The future direction of colorectal cancer treatment should focus on dissecting tumor heterogeneity, distinguishing individual biological behavior, and practicing precision medicine.

[Key words] colorectal cancer; multi-disciplinary treatment; molecular subtype; precision medicine

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(03): 261-263, 268]

*通信作者(Corresponding author), E-mail: linshenpk@163.com

结直肠癌是我国的高发肿瘤之一,国内最新流行病学研究显示^[1],最近十年结直肠癌发病率仍在逐渐增加,城市增加更为明显,在上海地区,已经成为仅次于肺癌的第二高发肿瘤,虽然国际上结直肠癌治疗有了诸多手段和进步,美国结直肠癌死亡率已经逐年下降,但由于我国人口老龄化、早诊率未能提高、地域间医疗水平差异等原因,结直肠癌病死率并未见下降,因此有必要回顾总结国内外结直肠癌研究现状和进展,以期了解在精准医疗飞速发展时代,结直肠癌的综合治疗共识、争议与发展。

1 结直肠癌综合治疗现状

结直肠癌是世界上的高发肿瘤之一,近 20 年来治疗发展较为迅速,在 20 世纪末就确立了奥沙利铂、伊立替康作为一、二线药物联合氟尿嘧啶治疗结直肠癌的作用,后来逐步优化方案,形成了许多一、二线标准治疗方案,如 FOLFOX、FOLFIRI、XELOX、XELERI、FOLFOXIRI 等以及术后辅助治疗方案的选择,如卡培他滨、XELOX、FOLFOX。2004 年以来,贝伐单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗、瑞格菲尼又成为一、二、三线靶向药物治疗的选择用药,单抗类药物联合化疗改善了患者的生存期。根据患者身体状况、肿瘤负荷、治疗需求、RAS 基因状况等,选择不同的化疗药物与不同的靶向药物组合,可以让患者获得更多的生存利益和手术治疗机会。

多学科综合治疗结直肠癌是最优模式,特别是结直肠癌肝转移、肺转移^[2],结直肠癌肝转移手术治疗观念转变,新辅助治疗、转化治疗方案的优化与选择,疗效与不良反应的评价与平衡,化疗相关肝损伤的预防,使结直肠癌肝、肺转移患者从综合治疗中获得了更大利益,甚至使原来没有治愈机会的转移性肿瘤患者获得了治愈机会。三药联合化疗,化疗联合贝伐单抗,RAS 基因野生型患者使用化疗联合西妥昔单抗,FOLFOXIRI 联合贝伐单抗等,这些治疗方案的正确选择都使结直肠癌肝转移患者获得更多肝转移灶根治性切除机会。肺转移患者的治疗理念也产生了很大变化,微创胸腔镜发展,也使部分患者通过化疗联合手术治疗,5 年生存率提高 30%~70%。部分多发肺转移患者也可通过放化疗及维持治疗等手段延长生存时间,同时又保证生活质量。结直肠癌中综合治疗起步最早的是直肠癌,中下段直肠癌术前放化疗已经成为国际共识。但如何选择放疗方法和时机,是常规分割放疗联合

同步化疗,还是短程放疗或与化疗序贯,一直存有争议。随着药物疗效的提高,术前联合化疗和(或)靶向治疗是否可能替代术前放化疗,2015 年国内 1 项 ASCO 报告的前瞻性对照研究 FOWARC 试验给我们带来了期待^[3]。而术前放化疗后完全缓解的患者,是否可以不做或推迟手术,对涉及保肛问题的患者尤为重要。另外,放化疗以后 R0 切除的患者,术后辅助化疗是否必要,新近研究显示术后单纯观察并未劣于术后采用辅助化疗者,虽然现在这些临床研究尚不足以改变我们现在的临床实践,但对于直肠癌术后辅助治疗的必要性、人群的选择倍受关注,针对这些问题的研究都在进行中。

2 结直肠癌个体化药物治疗现状与进展

随着西妥昔单抗和贝伐单抗获准用于治疗转移性结直肠癌患者,关于在 KRAS 基因野生型患者中哪种药物更具生存利益,一线治疗方案的选择倍受关注。CALGB/SWOG80405、FIRE3 两项研究直接对头的对照研究也未能解决这一问题^[4-5]。但合理选择患者和方案,可以使患者生存期超过 30 个月。虽然有诸多进步,但结直肠癌是生物学高度异质性的肿瘤,其发病由一系列多种遗传事件和表观遗传学事件造成,随着大数据以及精准医疗时代的到来,结直肠癌分子分型,包括左、右半结肠以及分子标志物的分型越来越清晰,未来的研究将聚焦在如何识别结直肠癌异质性和个体间差异、如何施行精准治疗方面。

去年《Nature》发表了结直肠癌分子分型研究^[6]。这项研究是由多个国家的科学家共同完成。他们将不同的结直肠癌数据汇总,并据此分类,包含基因突变、基因活性、免疫系统激活、细胞代谢、癌细胞类型以及向周围组织侵袭能力的分子学和临床数据,通过结合各种参数对结直肠癌亚型进行了分组,其中 3 962 例病例分为 4 组:CMS1(微卫星不稳定免疫型)、CMS2(经典型)、CMS3(代谢型)、CMS4(间质型)。其中 CMS1 为高突变微卫星不稳定型,具有较强的免疫活性,临床上多见于右半结肠癌、女性、诊断时年龄更大、伴有 BRAF 突变、微卫星不稳定、免疫通路活化/表达,这些患者往往复发后生存期短。CMS2 为 WNT 和 MYC 信号通路激活,主要是左半结肠病变,患者长期存活的比例很高。CMS3 具明显的代谢失调。CMS4 有转化生长因子的活化、基质侵袭和血管生成,多为晚期阶段(Ⅲ 和Ⅳ),并且这类肠癌具有较强的转移能力,相比其他类型,患

者总体生存率和复发生存率更差。大约 87% 的肠癌可以归属到这 4 种亚型中的 1 种, 每一亚型都具有独特特征, 使之对相同治疗策略有不同的应答。而剩下 13% 的结直肠癌无法归入这 4 种亚型中的任何一种, 可能是一种亚型向另一种亚型转变的过渡表型或是瘤内的异质性所致。这项研究促进了人们重新审视靶向治疗的疗效以及预后。

如 BRAF 基因突变, 既往研究表明 BRAF 突变与年龄、性别、原发部位、病理类型、转移模式和预后均无明显相关, 但近期研究显示, 在高龄、女性、右半结肠、黏液腺癌、CMS1 中更常见, 且容易出现腹膜及远处淋巴结转移, 并意味着不良预后。FIRE-3 及 CALGB/SWOG 80405 研究中 RAS 野生型患者总生存期可达到 30 个月以上, 但在 BRAF 突变的人群中, 总生存期仅 10 个月左右。单纯化疗对这类人群也并不敏感, 是否使用表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR) 单抗还存在争议。但是在合适人群中强强联合方案 FOLFOXIRI+贝伐单抗似乎有效。

目前针对 BRAF 突变 V600E 小分子抑制剂 vemurafenib(维罗非尼)虽然对黑色素瘤有良好疗效, 但遗憾的是, BRAF 抑制剂对于同样有 BRAF 突变的结直肠癌患者效果不佳, 一些学者对其机制进行了探索, 发现 BRAF 抑制剂治疗 BRAF 突变的结直肠癌细胞系导致了反馈性 EGFR 的激活、下游 MARK 通路的快速再激活, 从而导致耐药。2015 年 ASCO 年会早期研究结果显示^[7], BRAF 抑制剂、Mek 抑制剂和 EGFR 单抗三药联合治疗 BRAFV600E 突变的转移性结直肠癌, 客观有效率 26%, 中位无进展生存期 4.1 个月。另一项 III 期 COMBI-D 试验显示, 与 BRAF 抑制剂单药相比, BRAF 抑制剂联合 Mek 抑制剂在客观有效率和总生存期上具有一定优势^[8]。该研究的最终分析结果发现, 联合用药组总生存期 25.1 个月, 而单药组为 18.7 个月。所以不同肿瘤同靶点治疗结果并不相同, 反映出共同基因调控的不同肿瘤生物学特征差异很大。

另针对肠癌干细胞(intestinal cancer stem cell, ICSC)的靶向治疗防止复发、转移的可能性也引起学界的广泛关注^[9], 分析显示伊立替康对干细胞型肿瘤和炎症型肿瘤患者的疗效最好, 辅助化疗和放疗会改善干细胞型肿瘤的无病生存期。诸多研究致力于寻找 ICSC 靶向结直肠癌的潜在靶点包括肠道微生物、固有免疫受体 AIM2、Wnt 通路、YAP、TGF- β 、c-Kit 通路等, 而 TGF- β 抑制剂、Imatinib、

Lgr5 单抗偶联药物等 ICSC 靶向药物对结直肠癌的疗效探索一直倍受关注, 但目前尚无研究报道 ICSC 靶向治疗在结直肠癌患者中有效。

精准医疗同样促进了结直肠癌的免疫治疗, 最新 NEJM 报道^[10], 错配修复基因缺失的结直肠癌患者对 PD-1 单抗 Pembrolizumab 疗效非常好, 而与之相反, 对错配修复基因正常的患者几乎无效。虽然微卫星不稳定人群只占晚期结直肠癌患者的 5% 左右, 但分子分型显示, 这类患者多为 CMS1 型, 具有高突变、较强的免疫活性。如此高效的选择性, 开创免疫治疗精准选择的先河, 突破了结直肠癌药物选择性差的瓶颈, 迈开了精准医疗的第一步。

[参考文献]

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132
- [2] Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study [J]. Lancet Oncol, 2015, 16(13): 1306-1315
- [3] Deng YH, Chi P, Lan P, et al. A multi-center randomized controlled trial of mFOLFOX6 with or without radiation in neoadjuvant treatment of local advanced rectal cancer (FOWARC study): Preliminary results[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(15S): a3500
- [4] Heinemann V, Von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(10): 1065-1075
- [5] Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz H, et al. CALGB/SWOG 80405: phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (RV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC)[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(15S): aLBA3
- [6] Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer[J]. Nat Med, 2015, 21(11): 1350-1356
- [7] Atreya CE, Cutsem EV, Bendell JC et al. Updated efficacy of the MEK inhibitor trametinib (T), BRAF inhibitor dabrafenib (D), and anti-EGFR antibody panitumumab (P) in patients (pts) with BRAF V600E mutated (BRAFM) metastatic colorectal cancer (mCRC) [J]. J Clin Oncol,

(下转第 268 页)