

专家
介
绍

章真,女,教授,复旦大学附属肿瘤医院放疗中心主任,主任医师,博士生导师。主要研究方向胃肠道肿瘤、恶性淋巴瘤、乳腺癌及其他腹部和盆腔肿瘤的放射治疗和综合治疗,现主持国家自然科学基金面上项目 2 项,已发表 SCI 文章 40 余篇。学术任职包括美国国家癌症研究院(NCI)直肠癌工作小组成员、美国放射治疗协会(ASTRO)会员、中国肿瘤治疗指南(CNCCN)胃癌治疗规范专家组成员、中国肿瘤治疗指南(CNCCN)癌性贫血治疗规范专家组成员、中国肿瘤治疗指南(CNCCN)直肠癌治疗规范专家组成员、中国抗癌协会临床肿瘤学协作专业委员会(CSCO)委员、中国抗癌协会大肠癌专业委员会常委。参与撰写《Radiation Oncology An Evidence-Based Approach》(Springer 2008)和《Decision Making in Radiation Oncology》两书,被评为美国放射年会(ASTRO)最佳出版物;参与编写《现代肿瘤放射治疗学》和《结直肠肛门肿瘤》。获 2012 年教育部高等学校科学研究优秀成果二等奖,2012 年度上海市科技进步二等奖。

局部进展期直肠癌新辅助治疗——精准医疗时代的思考

杨立峰,章真*

(复旦大学附属肿瘤医院放疗科,复旦大学上海医学院肿瘤学系,上海 200032)

[摘要] 术前新辅助放化疗已成为局部晚期直肠癌的标准治疗方案,目前的研究热点集中在如何预测新辅助治疗的疗效,富集优势人群,避免不敏感患者的过度治疗,减少不必要的医疗开支。近两年随着基因测序技术的迅速发展,依据基因表达对结直肠癌进行分子分型并判断患者的药物敏感性及预后,对于不同基因表达的患者给予个体化精准治疗成为目前治疗的重点,本文将对以上方面进行综述。

[关键词] 局部晚期直肠癌;新辅助放化疗;分子分型;精准治疗

[中图分类号] A735.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)03-264-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20160303

Neoadjuvant chemotherapy of locally advanced rectal cancer: thinking of the precise treatment era

Yang Lifeng, Zhang Zhen*

(Department of Radiation Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

[Abstract] Neoadjuvant chemotherapy has become the standard treatment for locally advanced rectal cancer. The focus of the research is to predict the efficacy of neoadjuvant therapy, to enrich the advantages of people and avoid the excessive treatment as well as reduce unnecessary medical expenses. In the past several years, with the rapid development of gene sequencing technology, based on the gene expression of colorectal cancer molecular subtype to predict patient's drug sensitivity and prognosis, individual patients with different gene type undergoing precise treatment has become the focus of the current treatment.

[Key words] locally advanced rectal cancer; neoadjuvant chemoradiation; molecular subtype; precise treatment

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(03): 264-268]

[基金项目] 国家自然科学基金(81372432, 81572955)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhenzhang6@hotmail.com

大肠癌是常见的消化道恶性肿瘤之一,每年约有 100 万大肠癌新发病例,病死率约为 33%^[1]。据统计,2003—2007 年我国结直肠癌发病率和病死率呈逐步上升趋势,其中直肠癌发病率达 13.16/10 万,病死率 6.66/10 万,成为危害我国居民健康的主要恶性肿瘤之一^[2]。外科手术是治疗直肠癌最直接有效的手段,但传统外科手术的 5 年生存率徘徊在 50%^[3],盆腔局部复发率较高, $T_3N_0M_0$ 患者术后复发率 15%~35%, $T_{3-4}N_{1-2}M_0$ 甚至可达 45%~65%,术前放疗能明显改善局部控制率,使局部复发的相对危险降低 50%~70%^[4]。一项 Meta 研究分析表明术前放疗的生物有效剂量(biologically effective dose, BED) ≥ 30 Gy 可使直肠癌局部复发减少 57%^[5]。

2004 年德国 CAO/ARO/AIO-94 临床研究和英国 MRC CR07 两个关键的临床试验奠定了局部晚期直肠癌术前新辅助化疗的基础,新辅助治疗可以提高手术患者保肛率,大大改善了患者的生活质量^[6-7]。然而,由于直肠癌患者对术前放化疗的敏感性不同,一些对于放疗不敏感的患者出现延期手术及治疗费用增加的情况^[6-8]。因此,筛选患者术前放疗的敏感指标,建立预测模型,对患者的放疗敏感性进行预判,可以有效避免上述风险,进而建立个体化的精准治疗方案^[9]。

1 根据 T 分期筛选适宜人群

并非所有可切除的直肠癌均应接受术前放疗,术前放疗仅适用一部分能明显获益的患者,因此如何选择获益人群是新辅助治疗的关键。目前欧洲较多的肿瘤中心对 $T_3N_{1-2}M_0$ 或者 $T_4N_{0-2}M_0$ 的患者采取术前新辅助治疗^[10-13]。已有研究发现直肠癌环切缘阳性增加了局部复发、远处转移的风险,降低了患者的生存期^[14]。目前复旦大学附属肿瘤医院使用高分辨率 MRI 筛选术前预测有潜在肿瘤切缘浸润或者存在环状切缘阳性的高风险患者,对其进行术前放疗。目前新辅助化疗人群选择的争议主要在 T_3N_0 的患者。已有不同学者对相关临床特征进行分析,包括肿瘤位置、神经侵犯等对直肠癌复发的影响。对于没有神经侵犯这种高危因素的 pT_3N_0 患者, Peng 等^[15]研究表明,其 5 年局部复发率仅为 7.9%,低于存在神经侵犯的患者(22.7%, $P = 0.017$),提示对于这部分无复发高危因素的 T_3N_0 患者,新辅助化疗的作用可能有限。另外肿瘤在直肠所处的位置不同,局部复发的几率也不同,距肛缘大于 10 cm 的高位直肠癌单纯手术后的复发风险较中低位明

显降低,新辅助放化疗对这部分患者的作用可能同样受到限制,但目前尚无大规模随机临床研究的证实,这些研究的注重点均在与 T_3 肿瘤相关的临床特征,而另一关注点是 T_3 肿瘤本身存在不同亚组,也就是肿瘤在肠壁中侵犯深度的差异对治疗选择所产生的影响。

研究表明随着肿瘤浸润深度的增加患者预后明显变差, T_3 肿瘤定义为侵犯超过直肠固有肌层,但其在肠壁中侵犯的距离差异很大。Merkel 等^[16]研究表明,不论淋巴结有无转移, T_3 肿瘤浸润深度 < 5 mm 的患者 5 年肿瘤相关生存率为 85%,显著高于 T_3 浸润深度 ≥ 5 mm 患者的 5 年肿瘤相关生存率(54%)。Shin 等^[17]分析 291 例 T_3 直肠癌患者,按侵犯深度将 T_3 分为 4 个亚组: $T_{3a} < 1$ mm, $T_{3b} 1 \sim < 5$ mm, $T_{3c} 5 \sim < 15$ mm, $T_{3d} \geq 15$ mm。5 年无病生存期(disease free survival, DFS) 在 4 个亚组中分别为 86.5%、74.2%、58.3% 和 29.0% ($P < 0.001$)。在对 200 例 ypT_3 的患者进行亚组分析时,发现浸润深度是独立预后因子,浸润深度 < 5 mm (T_{3a} 和 T_{3b}) 的患者,其预后明显优于浸润超过 5 mm (T_{3c} 和 T_{3d}) 的患者。对 T_3 亚组的分类,目前在直肠癌术前 MRI 评估中已开展应用,但在术后病理评估中尚未正式纳入 TNM 分期标准。有两个分类系统已经用于直肠癌术前 MRI 浸润深度评估,ESMO 标准和 RSNA 标准。ESMO 标准($T_{3a} < 1$ mm, $T_{3b} 1 \sim < 5$ mm, $T_{3c} 5 \sim < 15$ mm, $T_{3d} \geq 15$ mm)较 RSNA 标准($T_{3a} < 5$ mm, $T_{3b} 5 \sim < 15$ mm, $T_{3c} \geq 15$ mm)更为精确,但增加了测量难度,可重复性低,目前浸润深度 5 mm 是较为通用的截断值,而且 RSNA 标准更具临床应用价值。MERCURY 研究显示,对于直肠系膜间隙无侵犯、脉管内无癌栓,并且浸润深度 < 5 mm, MRI 评价为无高危因素的患者,单纯手术后局部复发率仅为 1.7%^[18]。

2 依据复发风险筛选治疗人群

2013 年 ESMO 指南首次推荐对直肠癌应根据复发风险进行治疗方式分层,分层的指标主要依据治疗前 MRI 评估,包括肿瘤浸润深度(T 分期)、淋巴结转移数目(N 分期)、距肛距离、直肠系膜筋膜(mesorectal fascia, MRF)和肠壁外脉管(extramural vascular invasion, EMVI)侵犯情况等,然后根据复发风险分为极低危组、低危组、中危组和高危组,分层后的治疗模式与传统的单一模式有所区别,更为细化,在这 4 组中,极低危组可以不接受新辅助化疗而直接手术,其他 3 个亚组的治疗方式如下。

低危组:包括 T_{1-2} 直肠癌;早期的 T_3N_0 患者, MRI 评估肿瘤浸润深度 <5 mm、MRF 和 EMVI 未受侵犯,并且肿瘤位于肛提肌以上。可直接进行手术,若术后病理报告有不良预后因素如存在淋巴结转移或环切缘阳性等,再补充行放化疗或化疗。

中危组:包括低位的 T_2 、 T_3 肿瘤浸润深度 ≥ 5 mm 并且 MRF 未受侵犯,存在淋巴结转移;或是部分 T_{4a} (如仅侵犯部分腹膜)患者。新辅助放化疗对该类患者能有效降低局部复发率,放化疗具体选择长疗程或是短疗程仍有争议,但长疗程放化疗能带来更高的病理完全缓解率,是目前多数放疗中心的首选。

高危组:包括 MRF 受侵犯的 T_3 直肠癌,以及 T_{4a} 、 T_{4b} 髂血管旁淋巴结转移的患者。长疗程的放疗后间隔 6~8 周手术是治疗的首选模式,也是目前公认的治疗方式,对于高龄或是不能耐受长疗程放化疗的患者还可考虑 5×5 Gy 短疗程放疗。

意大利的 Valentin 教授使用 Nomogram 对患者进行分层,预测低、中、高危患者的复发风险,复旦大学附属肿瘤医院的申丽君等^[19]使用该中心的既往随访资料进行了外部验证,证实该 Nomogram 对患者 2 年局部复发和远处转移有着很好的预测效果。

3 通过分子标志物及分子分型筛选

血清癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 是全世界广泛接受和使用的直肠癌肿瘤标志物,一些回顾性研究表明治疗前血清 CEA 水平能够预测术前放化疗的敏感性。Park 等^[20]发现术前放化疗后获得病理完全缓解或接近病理完全缓解患者的血清 CEA 水平较低 (6.57 ng/mL vs. 18.99 ng/mL, $P = 0.049$),血清 CEA 水平越高,直肠癌对术前放化疗越不敏感。Das 等^[21]研究发现治疗前血清 CEA >2.5 ng/mL 新辅助治疗后获得病理完全缓解率为 11%, CEA ≤ 2.5 ng/mL 获得病理完全缓解率为 24%。除了血清学标志物,肿瘤组织表达的某些分子标志物也可以作为判断放疗敏感性的预后指标。如直肠癌活检组织中 Ki-67 的表达越高,提示肿瘤的增殖活性高,对放疗的反应越明显^[22]。而凋亡抑制因子 survivin 介导直肠癌的放疗抵抗, survivin 表达越高则敏感性越差^[23]。Zlobec 等^[24]研究发现血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) 是直肠癌术前放疗的有效预测标记, VEGFR 的高表达与术前放疗反应差相关,所有 VEGFR 表达阴性患者放疗后都获得病理完全缓解,术前放疗达到病理完全缓解的肿瘤中有接近一半

(47%) 的 VEGFR 表达 $\leq 10\%$,而在放疗无缓解的肿瘤中有 52% 的 VEGFR 表达 $\geq 80\%$ 。

除了肿瘤表面分子标志物以外,日本学者利用基因表达谱建立了一个新的预测直肠癌术前放疗反应的模式,在术前放疗开始前用基因芯片检测直肠癌细胞的基因表达谱,发现放疗缓解者与无缓解者之间有 33 个基因表达显著不同,在放疗缓解患者中有 20 个基因出现高表达,13 个基因表达降低,33 个基因中有 5 个基因与凋亡相关,其中基膜聚糖、血小板凝血酶敏感蛋白 2 和半乳凝素-1 这 3 个诱导凋亡基因在放疗缓解患者中表达升高,而环孢素 A 结合蛋白 40 和谷胱甘肽过氧化物酶 2 这两个抑制凋亡基因表达降低,预测的准确性高达 82.4%^[25]。

目前临床常用的根据肿瘤解剖情况进行分类的 TNM 分期无法很好地进行组织异质性分类,从而无法对患者的预后及转归作出准确判断,这就使得结肠癌分子分型成为必要。根据微卫星不稳定性情况、CpG 岛甲基化表型、体细胞 BRAF 突变情况及体细胞 KRAS 突变情况将结肠癌分为不同的分子亚型。美国犹他州盐湖城犹他大学的 Samadder 等^[26]在前人的研究基础上利用大样本验证了结肠癌患者的临床病理特征与结肠癌分子分型之间的相关性,发现目前提出的分子分型可以发挥判断结肠癌 TNM 分期及生存期的作用。目前根据结肠癌分子分型与放疗敏感性的研究正在开展。

4 通过放疗敏感性指数 (radiation sensitivity index, RSI) 筛选

来自墨菲医学中心的 Eschrich 等^[27]从 7 000 多个基因中根据与 DNA 修复、细胞周期、组蛋白乙酰化、细胞增生与凋亡相关,挑选出 10 个与放疗敏感性相关的基因 AR、c-Jun、STAT1、PKC、RelA、c-ABL、SUMO1、CDK1、HDAC1、IRF1,构建成 RSI,并在接受放疗的乳腺癌患者中进行验证,实验证明 RSI 能很好预测肿瘤患者的放疗敏感性及预后。同一个医学中心的 Ahmed 等^[28]在对 704 例转移性结肠癌和 1 362 例原发性结肠癌的研究中发现,原发性结肠癌比转移性结肠癌对放疗更敏感,研究还认为转移性结肠癌对放疗的敏感性取决于肿瘤转移的部位。因此,研究人员还对 29 例有肝转移或肺转移的结肠癌患者进行了放疗敏感性分析,结果显示相比有肝转移灶的患者,有肺转移灶的患者对放疗更敏感,这一结果与 RSI 的预测一致。RSI 首次将肿瘤基因用于指导和优化患者的放疗剂量,对个体化放疗

来说是一大进步,预计约有15%的患者可以根据RSI进行剂量优化。

5 器官保留—观察等待

目前,术前放化疗联合根治性切除手术是各大诊疗指南所推荐的T₃/T₄、N⁺直肠癌的标准治疗手段。美中不足的是,术前放化疗联合手术这一治疗策略显著增加术后并发症发生风险,其术后死亡率可达2%~8%。而对低位直肠癌患者,腹会阴根治切除术的永久造瘘显著降低术后的长期生活质量。自1998年起,巴西学者哈卜尔·贾玛(Habr-Gama)等报告了一系列低位直肠癌术前放化疗相关研究,并提出了“器官保留—观察等待”这一治疗策略,即对于术前放化疗后达到临床完全缓解的患者,可以不接受手术,而采取密切观察随访,长期预后并不亚于接受根治性手术。自此,“手术”与“观察”之争持续了10余年,仍无定论。Appelt等^[29]于2015年7月发表于《Lancet Oncol》的这项前瞻性观察性研究,使本就火热的话题再掀波澜。研究中入组初始可切除低位(距肛门≤6cm)直肠癌T₂/T₃患者,接受高剂量术前放化疗后,达到临床完全缓解的患者不接受后续手术,采取观察等待疗法。最终51例患者接受术前放化疗,40例患者(78%)达到临床完全缓解,观察等待后1年和2年局部复发率分别为15.5%(95%CI:3.3~26.3)和25.9%(95%CI:9.3~42.8)。该研究的临床完全缓解比例较高,观察组肿瘤局部复发率较低,提示高剂量放疗可能有利于肿瘤细胞的彻底杀灭,达成病理完全缓解。该研究不足之处是并未直接对放化疗后达到临床完全缓解的患者就后续手术与“观察等待”进行比较。另外研究未充分入组,较小的样本量使得研究结果95%CI过大,结局统计量难以精确描述。放化疗后“观察等待”主要优势并非改善肿瘤相关长期预后,而是在于避免手术可能导致的严重并发症以及永久性造瘘,其适应人群应当更具有针对性:在并发症方面,高龄人群接受“观察等待”的获益可能较低龄人群更为显著;而在避免永久性造瘘方面,年轻患者的需求可能更为迫切。如果将RSI与放疗后影像学检查相结合,对于筛选“观察等待”患者人群有更好的指导作用,同时根据患者的年龄、身体健康情况,给予个体化的精准放疗。

6 结论与展望

如何增强患者对放疗的敏感性及减轻放疗所

造成的全身和局部损伤是当今直肠癌治疗需要解决的重要问题之一。目前研究显示基因的多样性与直肠癌放疗敏感性的差异有关,这种现象为寻找放疗敏感性的标志提供了一种途径。而且通过全基因组测序、单因素和多因素分析等,已经发现大量具有临床潜能的分子生物学标志。虽然目前尚未明确任何一个(组)分子生物学标志可以作为直肠癌术前放疗敏感性的标志,但随着大样本实验研究的不断验证,越来越多的分子生物学标志会应用于临床,为直肠癌患者的精准治疗提供依据。

[参考文献]

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002[J]. CA cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108
- [2] 陈琼, 刘志才, 程兰平, 等. 2003~2007年中国结直肠癌发病与死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2012, 21(3): 179-182
- [3] Cammà C, Giunta M, Fiorica F, et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis[J]. JAMA, 2000, 284(8): 1008-1015
- [4] Glimelius B, Grönberg H, Järhult J, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer[J]. Acta Oncol, 2003, 42(5/6): 476-492
- [5] Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials[J]. Lancet, 2001, 358(9290): 1291-1304
- [6] Roedel C. Radiotherapy: preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2010, 7(3): 129-130
- [7] Bosset JF, Collette L, Calais GA, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer[J]. N Engl J Med, 2006, 355(11): 1114-1123
- [8] Huerta S, Gao X, Saha D. Mechanisms of resistance to ionizing radiation in rectal cancer[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2009, 9(5): 469-480
- [9] Grade M, Wolff HA, Gaedcke J, et al. The molecular basis of chemoradiosensitivity in rectal cancer: implications for personalized therapies[J]. Langenbecks Arch Surg, 2012, 397(4): 543-555
- [10] Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results--EORTC 22921[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(24): 5620-5627
- [11] Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer[J]. N Engl J Med, 2004, 351(17): 1731-1740
- [12] Gérard J, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leu-

coverin in T₃₋₄ rectal cancers: results of FFCD 9203 [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(28): 4620-4625

[13] De Paoli A, Innocente R, Buonadonna A, et al. Neoadjuvant therapy of rectal cancer new treatment perspectives [J]. *Tumori*, 2004, 90(4): 373-378

[14] Luna-Pérez P, Bustos-Cholico E, Alvarado I, et al. Prognostic significance of circumferential margin involvement in rectal adenocarcinoma treated with preoperative chemoradiotherapy and low anterior resection [J]. *J Surg Oncol*, 2005, 90(1): 20-25

[15] Peng LC, Milsom J, Garrett K, et al. Surveillance, epidemiology, and end results-based analysis of the impact of preoperative or postoperative radiotherapy on survival outcomes for T₃N₀ rectal cancer [J]. *Cancer Epidemiol*, 2014, 38(1): 73-78

[16] Merkel S, Weber K, Schellerer V, et al. Prognostic subdivision of ypT₃ rectal tumours according to extension beyond the muscularis propria [J]. *Br J Surg*, 2014, 101(5): 566-572

[17] Shin R, Jeong SY, Yoo HY, et al. Depth of mesorectal extension has prognostic significance in patients with T3 rectal cancer [J]. *Dis Colon Rectum*, 2012, 55(12): 1220-1228

[18] Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the Mercury study [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(1): 34-43

[19] Shen L, Van Soest J, Wang J, et al. Validation of a rectal cancer outcome prediction model with a cohort of Chinese patients [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(35): 38327-38335

[20] Park YA, Sohn SK, Seong J, et al. Serum CEA as a predictor for the response to preoperative chemoradiation in rectal cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2006, 93(2): 145-150

[21] Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer [J]. *Cancer*, 2007, 109(9): 1750-1755

[22] Kim NK, Park JK, Lee KY, et al. p53, BCL-2, and Ki-67 expression according to tumor response after concurrent chemoradiotherapy for advanced rectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2001, 8(5): 418-424

[23] Rödel F, Hoffmann J, Distel L, et al. Survivin as a radioresistance factor, and prognostic and therapeutic target for radiotherapy in rectal cancer [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(11): 4881-4887

[24] Zlobec I, Steele R, Nigam N, et al. A predictive model of rectal tumor response to preoperative radiotherapy using classification and regression tree methods [J]. *Clin Cancer Res*, 2005, 11(15): 5440-5443

[25] Watanabe T, Komuro Y, Kiyomatsu T, et al. Prediction of sensitivity of rectal cancer cells in response to preoperative radiotherapy by DNA microarray analysis of gene expression profiles [J]. *Cancer Res*, 2006, 66(7): 3370-3374

[26] Samadder NJ, Vierkant RA, Tillmans LS, et al. Associations between colorectal cancer molecular markers and pathways with clinicopathologic features in older women [J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(2): 348-356

[27] Eschrich SA, Fulp WJ, Pawitan Y, et al. Validation of a radiosensitivity molecular signature in breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2012, 18(18): 5134-5143

[28] Ahmed KA, Fulp WJ, Berglund AE, et al. Differences between colon cancer primaries and metastases using a molecular assay for tumor radiation sensitivity suggest implications for potential oligometastatic SBRT patient selection [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 92(4): 837-842

[29] Appelt AL, Pløen J, Harling H, et al. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(8): 919-927

[收稿日期] 2016-01-15

(上接第 263 页)

2015, 33(15s): a103

[8] Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Overall survival in COMBI-d, a randomized, double-blinded, phase III study comparing the combination of dabrafenib and trametinib with dabrafenib and placebo as first-line therapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive cutaneous melanoma [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(15s): a102

[9] Fatrai S, Van Schelven SJ, Ubink I, et al. Maintenance of clonogenic KIT(+) human colon tumor cells requires secretion of stem cell factor by differentiated tumor cells [J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(3): 692-704

[10] Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2509-2520

[收稿日期] 2016-02-19