

专家介绍

束永前,男,博士,教授,博士生导师。南京医科大学转化学院副院长、江苏省肿瘤转化临床医学中心首席科学家、江苏省人民医院肿瘤科主任,南京医科大学肿瘤教研室主任,国际肺癌协作组(IASLC)委员,国家卫计委原发性肺癌诊疗规范专家组成员,消化道合理用药专家委员,中国肾癌、黑色素瘤诊疗规范指南专家组成员,江苏省医学会肿瘤化疗与生物治疗委员会主任委员,江苏省免疫学会肿瘤免疫专业委员会主任委员,江苏省抗癌协会肿瘤专业委员会副主委,江苏省“333”第二层次培养对象。获江苏省科技奖一等奖 5 项、江苏省科技进步二等奖 1 项、中华医学科技三等奖 1 项等多项奖励。近年来发表论文 100 余篇,出版专著 6 部。承担国家自然科学基金项目 3 项,国家卫生部、国家“863”、江苏省卫生厅重大攻关项目和江苏省科委、江苏省教委重大项目等多项科研课题。承担国际国内多中心肿瘤新药的临床研究 30 余项。

分子标志物指导下的转移性结直肠癌精准治疗概览

陈晓锋,顾艳宏,束永前*

(南京医科大学第一附属医院肿瘤科,江苏 南京 210029)

[摘要] 本文综述了转移性结直肠癌相关靶向药物的作用机制、疗效及安全性方面的主要研究成果,在此基础上展望未来发展方向。抗血管生成类中贝伐单抗疗效显著;小分子药物疗效令人期待;抗 EGFR 信号通路类药物的适应证将更加精准,BRAF、HER2、PI3KCA 等分子标志物的研究进一步推动了精确治疗的发展;免疫靶向治疗中 PD-1/PD-L1 在转移性结直肠癌的研究中也有所突破。未来在分子标志物指导下的转移性结直肠癌精确治疗更值得期待。

[关键词] 分子标志物;转移性结直肠癌;精准治疗

[中图分类号] R735.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2016)03-257-04

doi: 10.7655/NYDXBNS20160301

Overview of precision medicine in metastatic colorectal cancer under the guidance of molecular markers

Chen Xiaofeng, Gu Yanhong, Shu Yongqian*

(Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] The main research achievements of functional mechanism, efficacy and safety of targeted drugs in metastatic colorectal cancer were reviewed in this paper for looking forward to the future development direction. Bevacizumab has remarkable curative effect in anti-angiogenesis drugs; curative effect of small molecule drug is worth expecting. Indications of drugs on the resistance to EGFR signaling pathway will be more accurate; the research of molecular markers such as BRAF, HER2 and PI3KCA further promote the development of the precision medicine. The researches on PD-1/PD-L1 in immune targeted drugs made a breakthrough in metastatic colorectal cancer. In the future under the guidance of molecular markers, precision medicine in metastatic colorectal cancer is more worth expecting than before.

[Key words] molecular markers; metastatic colorectal cancer; precision medicine

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(03): 257-260]

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金(81301896);江苏省高校自然科学基金(13KJB320011);江苏省肿瘤学创新团队(BL2012008);江苏省高校优势学科

*通信作者(Corresponding author), E-mail: shuyongqian@csc.org.cn

自从三氧化二砷用于治疗具有 PML-RAR α 融合蛋白的 M3 型白血病, 利妥昔单抗用于 CD20 阳性的非霍奇金淋巴瘤, 格列卫用于治疗 BCL-ABL 融合基因的慢性粒细胞白血病以来, 人类便逐渐开启了靶向药物用于恶性肿瘤精准治疗的新时代。相关小分子靶向药物和大分子单克隆抗体的研发和临床使用也随之飞速发展。到目前为止, 美国 FDA 已经批准的靶向药物有 50 余种, 在肺癌、乳腺癌、食管癌、胃癌、大肠癌、胰腺癌、肝癌、肾癌、甲状腺癌、黑色素瘤、卵巢癌、软组织肉瘤及血液系统恶性肿瘤中均有使用。从针对癌蛋白的诱导分化, 到针对特征肿瘤抗原的致命打击; 从肿瘤异常激活信号通路的精确阻断, 到多靶点多通路的抑制; 从针对肿瘤微环境的控制, 到肿瘤免疫检测点的阻断; 人类抗击恶性肿瘤的药物越来越多样化, 也越来越精准化。

在转移性结直肠癌 (metastatic colorectal cancer, mCRC) 的治疗中, 基于分子标志物指导下的精准治疗也得到不断发展, 并取得了可喜成果。

1 抗血管生成治疗

2004 年 AVF2107g 研究可谓是开启了结直肠癌靶向治疗时代的大门^[1]。在这个研究中, 贝伐单抗联合一线化疗药治疗晚期大肠癌患者, 与单纯化疗相比, 显著延长了无进展生存时间 (progress free survival, PFS) (10.6 个月 vs. 6.2 个月, HR=0.54, $P < 0.001$) 和总生存时间 (overall survival, OS) (20.3 个月 vs. 15.6 个月, HR=0.66, $P < 0.001$)。此后, 贝伐单抗在结直肠癌的跨线治疗 (TML 研究)、维持治疗 (CAIRO3、AIO0207、DREAM、MACRO1) 中都不断地取得新的证据, 更加巩固了贝伐单抗在晚期结直肠癌中的重要地位。然而, 虽然这个抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的单克隆抗体取得了不错的疗效, 科学家们却始终没有找到贝伐单抗的确切作用靶点。

在努力寻找抗血管生成治疗靶点的同时, 更多的抗血管生成药物也在不断地被研发, 并取得不错的成果。阿柏西普 (Ziv-aflibercept) 是针对 VEGFA/B 的一种重组融合蛋白, 可以与循环 VEGF 紧密结合, 使其不能与细胞表面受体相互作用。基于 VELOUR 研究结果^[2], 美国食品药品监督管理局 (FDA) 于 2012 年 8 月批准阿柏西普治疗转移性结直肠癌。

瑞戈非尼 (regorafenib) 是一种新型的口多靶点磷酸激酶抑制剂, 作用靶点包括 KIT、PDGFR β 、RAF、RET、VEGFR1/2/3, 它能阻断肿瘤细胞增殖、

抑制肿瘤血管生成、调控肿瘤微环境, 具有良好的抗肿瘤活性。在 CORRECT 研究中, 与安慰剂相比, 瑞戈非尼显著改善标准治疗失败的晚期结直肠癌患者的 OS 和 PFS^[3]。2012 年 9 月, 瑞戈非尼获得美国 FDA 批准, 用于治疗既往接受过标准治疗的转移性结直肠癌。随后在亚洲人群中进行的 CONCUR 研究同样证实了瑞戈非尼在亚洲人群的疗效^[4]。不过, 从生存数据上看, 不管是瑞戈非尼, 还是阿柏西普, 对难治性 mCRC 患者的生存获益贡献实在有限 (约为 1.4 个月)。

除此之外, 一些正在进行研究的药物, 如雷莫芦单抗^[5]、法米替尼^[6]、呋奎替尼都展示了令人鼓舞的疗效。尤其是呋奎替尼, 在 IB 期研究中, 使用呋奎替尼单药治疗三线及以上的 mCRC 患者, 16 周无进展生存率为 65%, 9 个月的总生存率为 53.8%^[7]。目前正在进行 III 期临床研究, 结果十分值得期待。

2 抗 EGFR 信号通路治疗

2.1 RAS

大肠癌中另一类重要的药物是抗 EGFR 单抗: 西妥昔单抗和帕尼单抗。虽然西妥昔单抗在之前的研究中取得了一些疗效, 但一直饱受质疑。直到 2009 年发表的 CRYSTAL 研究^[8]发现, KRAS 野生型的患者是可能的获益人群。在 KRAS 野生型患者中, 与单纯化疗相比, 化疗联合西妥昔单抗显著延长了患者的 PFS (9.9 个月 vs. 7.6 个月) 和 OS (23.5 个月 vs. 20.0 个月, HR=0.796, $P=0.0094$)。进一步研究发现, 不仅 KRAS, NRAS 突变的患者同样不能从西妥昔单抗治疗中获益。在随后的更新报告中发现, 在 KRAS 外显子 2 野生型患者中发现额外 14%~20% 的其他 RAS 突变。在 CRYSTAL 研究中, RAS 野生型患者接受 FOLFIRI 联合西妥昔单抗比单纯 FOLFIRI 方案化疗, 延长了 8.2 个月的 OS (28.4 个月 vs. 20.2 个月)^[9]。在其他研究中, 如 FIRE3^[10]、CALGB80405^[11]、APEC^[12] 中, 均证实全 RAS 野生型患者接受西妥昔单抗或帕尼单抗会有更高的获益, 因此 NCCN 和欧盟的药监局都更改指南, 说明 EGFR 抑制剂仅适用于 RAS 野生型患者。

2.2 BRAF

目前已经明确 BRAF (V600E) 突变是大肠癌的强大不良预后因素。在晚期患者的二线及后线治疗中, 回顾性和前瞻性的数据都显示 V600E 突变是抗 EGFR 治疗耐药的标志物。但是在一线治疗中, 不同研究的数据^[13-15]对 V600E 突变的疗效预测意义仍

有争议。

针对 BRAF(V600E)突变的靶向药物威罗菲尼,在晚期黑色素瘤中已经取得很好的疗效^[16],并已成功在欧洲和美国上市。但在 V600E 突变的大肠癌中,威罗菲尼的疗效却并不显著^[17]。Prahallad 等^[18]的研究显示,在结肠癌中单独抑制 V600E 突变可导致其信号通路上游的 EGFR 快速反馈性磷酸化,从而使肿瘤细胞可以持续增殖。目前,包括 NCT01902173、NCT02164916 在内的多个临床研究正在评估 BRAF 抑制剂联合其他靶向药物(如 EGFR 抑制剂、MEK 抑制剂等)治疗大肠癌的疗效和安全性。

2.3 HER2

抗 HER2 治疗在乳腺癌和晚期胃癌中都取得了巨大成功。临床前研究表明,HER2 扩增是晚期大肠癌对西妥昔单抗耐药的驱动因素,而 HER2 扩增的肿瘤对曲妥珠单抗和拉帕替尼双重 HER2 阻断治疗敏感,但对任何单一阻断治疗不敏感^[19]。2015 年 ASCO 大会上公布的 HERACLES 研究,探索了在晚期结直肠癌中进行抗 HER2 治疗^[20]。该 II 期研究显示,在 HER2 扩增并且既往接受过标准治疗的难治性晚期大肠癌患者中,曲妥珠单抗和拉帕替尼双重 HER2 阻断有显著疗效,客观缓解率(objective response rate,ORR)为 34%,疾病控制率(disease control rate,DCR)为 78%,疾病进展时间(time to progression,TTP)为 5.5 个月,且治疗耐受性好,依从性出色。该研究为大肠癌的精准治疗和靶向治疗的进一步发展提供了新的契机,也对当前的临床实践提出了新问题:对于 HER2 扩增的抗 EGFR 原发耐药的患者,可否在一线选择抗 HER2 治疗或其他靶向治疗,从而避免这部分患者接受不必要的抗 EGFR 治疗。

2.4 PI3KCA

PIK3CA 突变对晚期结直肠癌的预后不良作用。已有多个研究评估了 PIK3CA 突变对抗 EGFR 治疗耐药的预测作用,但结果不一。例如,Moroni 等^[21]的研究显示,PIK3CA 突变患者和野生型患者对治疗的客观缓解的相对比值为 1.04,而 De Roock 等^[22]的研究中,该比值只有 0.56。Mao 等^[23]对此问题进行了系统回顾和 Meta 分析,结果显示 PIK3CA 基因 20 外显子突变是 KRAS 野生的大肠癌患者对抗 EGFR 治疗耐药的潜在标志物。目前,PI3K 抑制剂用于转移性结直肠癌的早期研究也已开展(如 NCT01719380)。

3 免疫靶向治疗

抗 PD-1/PD-L1 免疫治疗在黑色素瘤和非小细

胞肺癌中已经取得了巨大成功,该疗法在晚期结直肠癌中的探索也有所突破。2015 年 ASCO 大会上公布的 II 期研究 KEYNOTE-016 显示^[24-25],在错配修复缺陷的晚期结直肠癌患者中,接受抗 PD-1 抗体 pembrolizumab 的治疗后,ORR 高达 62%;而在那些没有错配修复缺陷(即错配修复完全)的患者中,ORR 为 0%。该研究为在晚期结直肠癌中进行免疫治疗,特别是筛选可从免疫治疗中获益的人群提供了新的方法和思路。2015 年 ESMO 大会上公布的 KEYNOTE-028 研究,探索了在 PD-L1 表达阳性的大肠癌患者中 pembrolizumab 的疗效。令人遗憾的是,研究结果显示 ORR 只有 4.3%;无患者完全缓解,仅有 1 例 MSI-H 的患者出现部分缓解。该研究提示 PD-L1 表达可能无法作为 pembrolizumab 治疗有效的生物标志物。

4 其他

除此之外,还有不少药物正在开始进行研究,作用靶点也更加多样化,包括多靶点 TKI、PARP 酶抑制剂、JAK1/2 抑制剂、c-MET 抑制剂以及 PI3KCA 抑制剂等。在细胞免疫治疗方面,嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor,CAR)T 细胞疗法、细胞治疗或者 T 细胞修饰的细胞治疗正在整装待发,或许在不久的将来,会在包括大肠癌在内的实体瘤方面取得突破性的进步。

[参考文献]

- [1] Hurwitz H,Fehrenbacher L,Novotny W,et al. Bevacizumab plus irinotecan,fluorouracil,and leucovorin for metastatic colorectal cancer[J]. N Engl J Med,2004,350(23):2335-2342
- [2] Joulain F,Proskorovsky I,Allegra C,et al. Mean overall survival gain with aflibercept plus FOLFIRI vs placebo plus FOLFIRI in patients with previously treated metastatic colorectal cancer[J]. Br J Cancer,2013,109(7):1735-1743
- [3] Grothey A, Van Cutsem E,Sobrero A,et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT):an international,multicentre, randomised,placebo-controlled,phase 3 trial[J]. Lancet, 2013,381(9863):303-312
- [4] Li J,Qin S,Xu R,et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer(CONCUR):a randomised,double-blind,placebo-controlled,phase 3 trial[J]. Lancet Oncol,2015,16(6):619-629
- [5] Tabernero J,Yoshino T,Cohn AL,et al. Ramucirumab ver-

- sus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(5):499-508
- [6] Xu RH, Wang K, Wu G, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicenter, phase II clinical study of famitinib in the treatment of advanced metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(3):513
- [7] Jin LJ, Xu RH, Chen ZY, et al. A phase 1b study of VEGFR inhibitor fruquintinib in patients with pretreated advanced colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol* 2014, 32(15):3548
- [8] Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 360(14):1408-1417
- [9] Van Cutsem E, Lenz HJ, Kohne CH, et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(7):692-700
- [10] Stintzings D, Fischer von WL, Decker T, et al. Independent radiological evaluation of objective response, early tumor shrinkage, and depth of response in FIRE-3 in the final RAS evaluable population[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25(5):1-41
- [11] Lenz DN, Innocenti F, Blanke C, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) 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(Suppl):LBA3
- [12] Cheng AL, Shen L, Price TJ, et al. Final analysis of the phase 2 APEC study: Overall survival (OS) data and biomarker subanalyses for first-line FOLFOX or FOLFIRI with cetuximab (cet) once every 2 weeks in patients (pts) with KRAS or RAS (KRAS and NRAS, exons 2-4) wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC) [J]. *J Clin Oncol*, 33(suppl):566
- [13] Bokemeyer C, Van Cutsem E, Rougier PA, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: Pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(10):1466-1475
- [14] Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer; updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(15):2011-2019
- [15] Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial [J]. *Lancet*, 2011, 377(9783):2103-2114
- [16] Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation[J]. *N Engl J Med*, 364(12):2507-2516
- [17] Kopetz S, Chan E, Hecht JR, et al. PLX4032 in metastatic colorectal cancer patients with mutant BRAF tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(15):3534
- [18] Prahallad A, Sun C, Huang S, et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF (V600E) inhibition through feedback activation of EGFR[J]. *Nature*, 2012, 483(7387):100-103
- [19] Ciardiello F, Normanno N. HER2 signaling and resistance to the anti-EGFR monoclonal antibody cetuximab: a further step toward personalized medicine for patients with colorectal cancer[J]. *Cancer Discov*, 2011, 1(6):472-474
- [20] Siena S, Lonardi S, Trusolino L, et al. Trastuzumab and lapatinib in HER2-amplified metastatic colorectal cancer patients (mCRC): The HERACLES trial [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(15):3508
- [21] Moroni M, Veronese S, Benvenuti S, et al. Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to anti-EGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study [J]. *Lancet Oncol*, 2005, 6(5):279-286
- [22] De Roock W, Claes B, Bernasconi D, et al. Effects of KRAS, BRAF, NRAS, and PIK3CA mutations on the efficacy of cetuximab plus chemotherapy in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective consortium analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(8):753-762
- [23] Mao C, Yang ZY, Hu XF, et al. PIK3CA exon 20 mutations as a potential biomarker for resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(6):1518-1525
- [24] Le DT, Wang H, Bartlett B, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch repair deficiency [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 9(3):182-184
- [25] 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