

免疫治疗联合靶向治疗及静脉化学治疗微卫星稳定早发型结肠癌伴多发巨大肝转移患者1例

热依拉·阿布都肉苏力¹,高先春¹,罗冰¹,王鑫林²,喻军¹,王敏³,韩宁⁴,
代思甜¹,蒋嘉璐¹,康飞³,聂勇战¹,潘妍^{1*}

1.第四军医大学西京消化病医院 消化系肿瘤整合防治全国重点实验室,陕西 西安 710032

2.中国人民解放军空军第九八六医院 消化内科,陕西 西安 710032

3.第四军医大学西京医院 核医学科,陕西 西安 710032

4.第四军医大学第二附属医院 消化内科,陕西 西安 710032

【摘要】 伴肝转移的结直肠癌患者,尤其是早发型(年龄 ≤ 50 岁)或多发转移灶(转移灶 ≥ 3 个)者,预后通常较差。而微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)患者对免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)治疗的反应有限,目前以靶向治疗联合化学治疗(简称化疗)为标准治疗方案。本文报道1例MSS早发型结肠癌伴多发、巨大肝转移患者,西妥昔单抗联合化疗一线治疗12个周期后评估为部分缓解,但无法行根治性手术切除,进入西妥昔单抗联合化疗的持续治疗阶段1(10个周期)。考虑肿瘤负荷仍较重,加用替雷利珠单抗进入持续治疗阶段2(6个周期),并经正电子发射计算机断层显像评估为肝转移灶进一步缩小。然而,由于肿瘤标志物升高,完善肝脏增强磁共振成像检查后提示疾病进展,遂将靶向治疗药物调整为贝伐珠单抗进入二线治疗(8个周期)。截至2025年1月31日,患者总生存期超过24个月,一线治疗无进展生存期达到20个月,二线治疗无进展生存期超过4个月,仍在治疗中。

【关键词】 结肠癌; 微卫星稳定; 靶向治疗; 免疫治疗; 持续治疗

Case report: early-onset microsatellite stability colorectal cancer with multiple massive liver metastases treated with combined immunotherapy, targeted therapy, and intravenous chemotherapy

Reyila Abudurousuli¹, Gao Xianchun¹, Luo Bing¹, Wang Xinlin², Yu Jun¹, Wang Min³, Han Ning⁴, Dai Sitian¹, Jiang Jialu¹, Kang Fei³, Nie Yongzhan¹, Pan Yan^{1*}

1.State Key Laboratory of Holistic Integrative Management of Gastrointestinal Cancers, Xijing Hospital of Digestive Diseases, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, China

2.Department of Gastroenterology, Air Force 986(th) Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, China

3.Department of Nuclear Medicine, Xijing Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, China

4.Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, China

*Corresponding author: Pan Yan, E-mail: panpan@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Colorectal cancer patients with liver metastasis, particularly those with early-onset disease (age ≤ 50 years old) or multiple metastatic lesions (≥ 3 lesions) generally have a poor prognosis. Patients with microsatellite stability (MSS) tumors demonstrated limited response to immune checkpoint inhibitor (ICI), and targeted therapy combined with chemotherapy remains the standard treatment regimen. This case report

* 通信作者:潘妍, E-mail: panpan@fmmu.edu.cn

presents an early-onset MSS colon cancer patient with multiple, massive liver metastases. After 12 cycles of first-line treatment with cetuximab combined with chemotherapy, the patient achieved partial response but was not eligible for curative surgical resection. The patient then entered the maintenance therapy phase 1 with cetuximab and chemotherapy (10 cycles). Due to the heavy tumor burden, tislelizumab was added for maintenance therapy phase 2 (6 cycles), and positron emission tomography-computed tomography showed further shrinkage of liver metastases. However, due to elevated tumor markers, a liver enhanced magnetic resonance imaging was conducted and the result indicated progressive disease. The targeted therapy was subsequently adjusted to bevacizumab as second-line treatment (8 cycles). As of January 31, 2025, the patient's overall survival time exceeded 24 months, with progression-free survival time of 20 months during first-line treatment and over 4 months during second-line treatment, and the patients remains ongoing treatment.

【Key words】 Colorectal cancer; Microsatellite stability; Targeted therapy; Immunotherapy; Continuous treatment

结直肠的静脉回流经门静脉系统进入肝脏,因此15%~25%的结直肠癌患者在确诊时已合并肝转移^[1]。其中80%~90%患者的肝转移灶无法根治性切除,未经治疗者的中位生存期仅6~9个月,而接受靶向治疗联合化学治疗(简称化疗)者的中位无进展生存(progression free survival, PFS)期为9.0~10.8个月^[2-3]。另有研究表明,肝转移灶数量是影响结直肠癌肝转移患者预后的关键因素,多发肝转移灶(转移灶 ≥ 3 个)患者的5年总生存(overall survival, OS)率低于转移灶较少者(转移灶 < 3 个)(9.8%比42.56%)^[4]。而早发型结直肠癌(early-onset colorectal cancer, EOCRC)是指发病年龄 ≤ 50 岁的结直肠癌,其预后通常也较差^[5]。近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)在肿瘤治疗领域取得显著进展,其对高微卫星不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)患者的疗效确切,而微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)或错配修复完整(proficient mismatch repair, pMMR)患者的获益有限,但仍有部分MSS/pMMR患者对ICI治疗敏感。

本文报道1例MSS伴巨大、多发肝转移的EOCRC患者,评估无法行根治性手术切除,给予免疫治疗联合靶向治疗及静脉化疗。截至2025年1月31日,经过24个月治疗,患者OS期超过24个月,一线治疗PFS期达到20个月,二线治疗PFS期超过4个月,仍在治疗中。

1 病例资料

患者女性,36岁,因“进食后右上腹腹胀不适3个月,伴体重下降”,于2022年12月11日就诊于第四军医大学西京消化病医院。完善结肠镜及

增强计算机断层扫描(computed tomography, CT)、正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography-computed tomography, PET/CT)等相关检查,诊断为结肠癌伴多发、巨大肝转移(图1A和图2A)。结肠镜及活检病理示:降结肠中分化腺癌。免疫组织化学结果示:HER2(-),MLH1(+),MSH2(+),MSH6(+),PMS2(+),PD-L1(SP263)(肿瘤细胞阳性比例分数=0;综合阳性评分 ≈ 1)。分子病理检测示:KRAS、NRAS、BRAF未检测到突变。其中,MLH1(+),MSH2(+),MSH6(+),PMS2(+),提示pMMR,等同于MSS。

1.1 一线治疗

根据中国临床肿瘤学会指南,原发肿瘤位于左半结肠且RAS、BRAF基因野生型的转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)患者,推荐使用西妥昔单抗联合化疗^[6]。患者于2023年1月10日至6月29日行西妥昔单抗联合CAPOX(卡培他滨+奥沙利铂)方案治疗12个周期(14d为1个周期,西妥昔单抗600mg第1天,奥沙利铂150mg第1天,卡培他滨2.0g第1~5天和第8~12天)。治疗结束后于2023年7月14日复查PET/CT评估为部分缓解(partial response, PR)(图2B),但无法行根治性手术切除。考虑患者肿瘤负荷仍较重,进入西妥昔单抗联合静脉化疗的持续治疗阶段。

1.2 持续治疗阶段1

因奥沙利铂使用时间较长,为减少累积毒性,将静脉化疗药物调整为伊立替康,于2023年7月20日至2024年2月15日给予西妥昔单抗+伊立替康+卡培他滨治疗10个周期(21d为1个周期,西妥昔单抗600mg第1天,伊立替康120mg第1

天,卡培他滨 2.0 g 第 1~14 天)。2024 年 3 月 2 日复查胸、腹部增强 CT 提示 PR(图 1B)。

1.3 持续治疗阶段 2

考虑肿瘤负荷仍较重,加用替雷利珠单抗。于 2024 年 3 月 5 日给予替雷利珠单抗+西妥昔单抗+伊立替康+卡培他滨治疗 1 个周期(21 d 为 1 个周期,替雷利珠单抗 200 mg 第 1 天,西妥昔单抗 600 mg 第 1 天,伊立替康 120 mg 第 1 天,卡培他滨 2.0 g 第 1~14 天)。2024 年 3 月 25 日 PET/CT 评估为 PR(图 2C),提示可继续原方案治疗;但由于患者出现骨髓抑制(白细胞计数 $3.07 \times 10^9/L$,中性粒细胞绝对值 $1.52 \times 10^9/L$,后续持续低于正常下限),遂停用伊立替康,改用仑伐替尼。2024 年 3 月 25 日至 7 月 18 日给予替雷利珠单抗+西妥昔单抗+卡培他滨+仑伐替尼治疗 5 个周期(21 d 为 1 个周期,替雷利珠单抗 200 mg 第 1 天,西妥昔单抗 600 mg 第 1 天,卡培他滨 2.0 g 第 1~14 天,仑伐替尼 8 mg 第 1~21 天)。其间于 2024 年 4 月 17 日经增强磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)(使用肝脏细胞特异性造影剂钆塞酸二钠)检查评估肝转移灶尺寸缩小、数量减少(图 3A)。2024 年 7 月 23 日 PET/CT 评估为 PR(图 2D)。

1.4 二线治疗

由于肿瘤标志物上升(图 4),2024 年 8 月 14 日完善钆塞酸二钠注射液增强 MRI 检查提示疾病进展(progressive disease, PD)(图 3B),故调整治疗方案。由于患者前期使用西妥昔单抗时间较长,且影像学提示 PD,遂更换靶向治疗药物为贝伐珠单抗。2024 年 8 月 15 日至 2025 年 1 月 23 日给予替雷利珠单抗+贝伐珠单抗+伊立替康+卡培他滨治疗 8 个周期(21 d 为 1 个周期,替雷利珠单抗 200 mg 第 1 天,贝伐珠单抗 400 mg 第 1 天,伊立替康 120 mg 第 1 天,卡培他滨 2.0 g 第 1~14 天)。其间于 2024 年 12 月 5 日将伊立替康经导管动脉化疗栓塞(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)给药,其余治疗药物仍经静脉或口服给药。于 2024 年 12 月 26 日复查腹部增强 CT 评估为 PR(图 1C)。

截至 2025 年 1 月 31 日,患者二线治疗 PFS 期超过 4 个月,仍在治疗中。

2 讨论

本案例展示的是伴多发、巨大肝转移的 EOCRC 患者,根据基因表达状态及原发病灶部

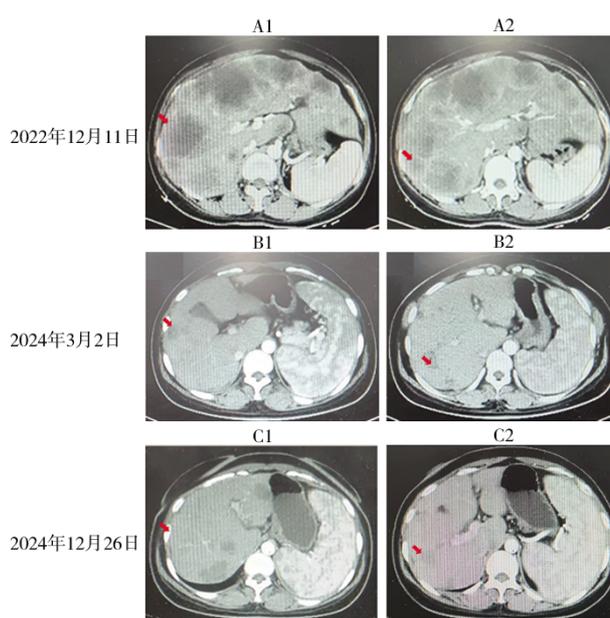


图 1 患者治疗过程中的腹部增强计算机断层扫描图像对比注:A1~A2,治疗开始前的基线,肝内多发转移灶,数目>10 个且相互融合;B1~B2,持续治疗阶段 1 结束后,肝内多发转移灶考虑治疗后改变,数目仍>10 个但较之前减少;C1~C2,二线治疗过程中,肝内多发转移灶较之前缩小,考虑治疗后改变。箭头所示为病灶最大径的对比变化,A1(6.03 cm)对比 B1(2.03 cm)对比 C1(<1 cm),A2(4.12 cm)对比 B2(2.21 cm)对比 C2(1.97 cm)。

位,给予西妥昔单抗联合静脉化疗的一线治疗 12 个周期后,PET/CT 评估为 PR 但无法行根治性手术切除。考虑患者肿瘤负荷较重,遂进入持续治疗阶段,持续治疗阶段 1 给予西妥昔单抗联合静脉化疗 10 个周期。由于患者肿瘤负荷仍较重,持续治疗阶段 2 加用替雷利珠单抗治疗共 6 个周期,其间 PET/CT 评估为 PR。因患者的肿瘤标志物在持续治疗阶段 2 完成后上升,完善增强 MRI 检查提示 PD,因此将靶向治疗药物调整为贝伐珠单抗,并进入二线治疗 8 个周期。截至 2025 年 1 月 31 日,患者 OS 期超过 24 个月,一线治疗 PFS 期达到 20 个月,二线治疗 PFS 期超过 4 个月。

对于左半结肠肿瘤且 RAS、BRAF 野生型的结直肠癌肝转移患者,指南推荐西妥昔单抗联合 FOLFOX(氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂)/FOLFIRI(氟尿嘧啶+亚叶酸钙+伊立替康)或 CAPOX 方案进行 4~6 个月的一线治疗;若病情无进展但无法行根治性手术切除,可进入贝伐珠单抗±口服氟尿嘧啶类药物的维持治疗^[6]。本案例中,鉴于患者确诊时肝转移灶肿瘤负荷重、耐受性

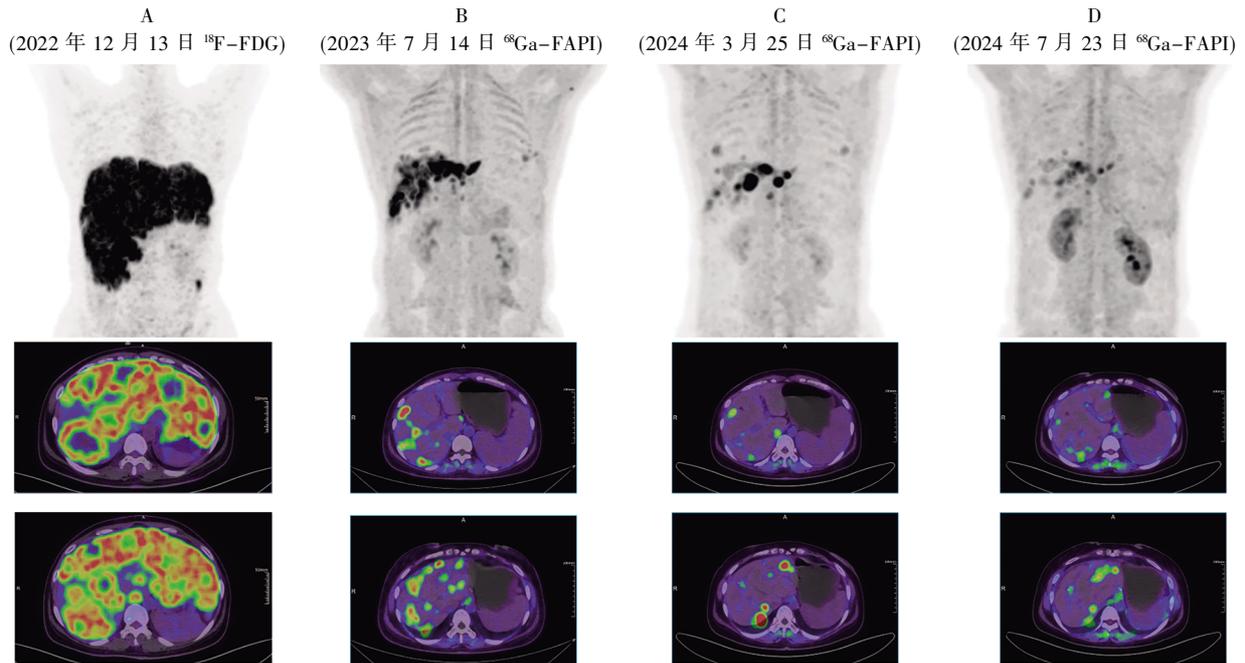


图2 患者治疗过程中的正电子发射计算机断层显像图像对比

注:A,确诊时基线,符合结肠癌肝转移诊断,放射性摄取环形明显增高,最大标准摄取值 4.2~9.8,延迟扫描放射性摄取持续略高,最大标准摄取值 6.2~11.3,病灶大片融合;B,一线治疗结束后,未见降结肠内原发病灶,肝转移灶部分缓解,最大标准摄取值 4.9~12.8,病灶>10个,最大者 7.2 cm×2.9 cm;C,持续治疗阶段 2 过程中,未见原发病灶,肝转移灶部分缓解,最大标准摄取值 3.5~13.4,病灶仍>10个但较之前减少,最大者 3.8 cm×2.1 cm;D,持续治疗阶段 2 结束后,未见原发病灶,肝转移灶进一步减少、缩小,评估部分缓解,最大标准摄取值 2.5~6.6,病灶约 10个,最大者 3.2 cm×1.9 cm。¹⁸F-FDG, ¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖;⁶⁸Ga-FAPI, ⁶⁸Ga-成纤维细胞活化蛋白抑制剂。

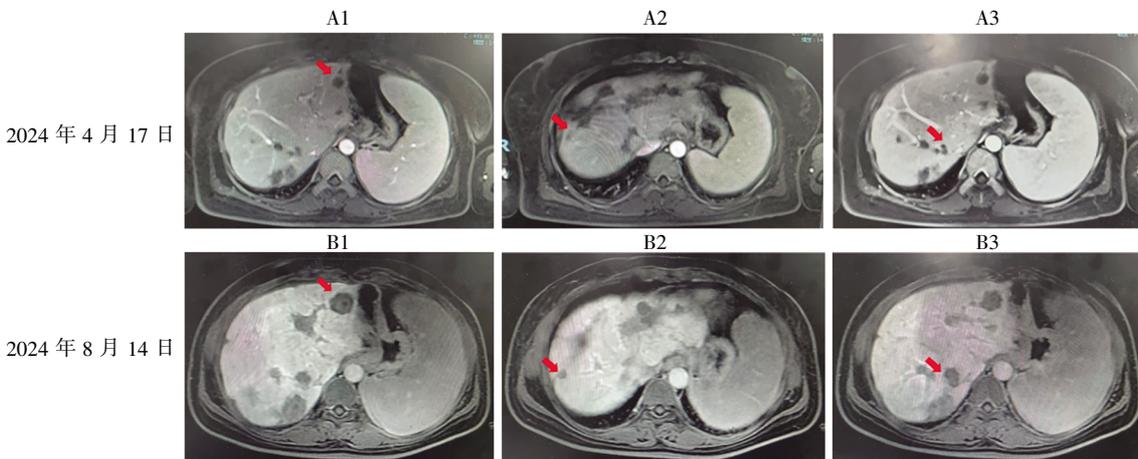


图3 患者治疗过程中的肝脏增强磁共振成像图像对比

注:A1~A3,持续治疗阶段 2 过程中,肝转移灶数量减少、尺寸缩小;B1~B3,持续治疗阶段 2 结束后,部分病灶较之前增大,考虑疾病进展。箭头所示为病灶最大径的对比变化,A1(15.01 mm)对比 B1(22.96 mm),A2(4.93 mm)对比 B2(10.44 mm),A3(10.88 mm)对比 B3(18.03 mm)。

可能有限,首先采用了 CAPOX 方案联合西妥昔单抗治疗。治疗 6 个月后,PET/CT 评估为 PR。因此,对于耐受性较差的患者,西妥昔单抗联合 CAPOX 方案是有效的治疗选择之一。

维持治疗的目标是在不影响药物疗效的前提

下,尽可能降低治疗强度,从而减少药物不良反应并提高患者生活质量^[7]。鉴于患者肿瘤负荷较重且对一线治疗方案的耐受性良好,持续靶向治疗联合静脉化疗可能更能让患者获益。关于持续治疗阶段靶向治疗药物的选择,笔者进行了文献回

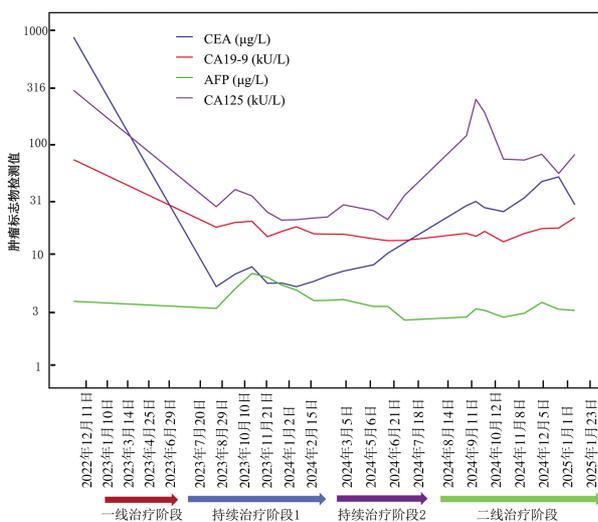


图4 患者治疗过程中的肿瘤标志物变化

注:CEA, 癌胚抗原, 正常值 $<5 \mu\text{g/L}$;CA19-9, 糖类抗原19-9, 正常值 $<30 \text{ kU/L}$;AFP, 甲胎蛋白, 正常值 $<7 \mu\text{g/L}$, CA125, 糖类抗原125, 正常值 $<24 \text{ kU/L}$ 。

顾。2018年一项II期临床试验显示,*KRAS*野生型患者接受西妥昔单抗治疗的10个月无进展率(progression-free rate, PFR)为50.8%,高于接受贝伐珠单抗治疗患者的40.4%^[8]。这提示,*KRAS*野生型mCRC患者在一线治疗无进展时,继续使用西妥昔单抗的效果更好。然而,西妥昔单抗联合化疗能否进一步改善预后仍存在争议。ERMES研究发现,西妥昔单抗联合FOLFIRI和西妥昔单抗单药治疗的PFS期分别为12.2个月和10个月,未显示西妥昔单抗单药治疗的非劣效性($P=0.43$)^[9]。另一项研究则显示,西妥昔单抗单药治疗与联合mFOLFOX治疗的效果相当($P<0.1$)^[10]。笔者认为,对于能耐受且肿瘤负荷重的mCRC患者,继续西妥昔单抗联合静脉化疗的持续治疗可能更有益;而耐受性差或肿瘤负荷轻的患者可进入维持治疗阶段,给予西妥昔单抗单药或联合口服氟尿嘧啶类药物。

持续治疗阶段1完成后,因患者肿瘤负荷仍较重,考虑加用ICI。该患者为MSS型,ICI单药可能疗效有限,但联合靶向或化疗药物或能改善预后。CheckMate 9X8等研究表明,在贝伐珠单抗及化疗基础上联合ICI可带来生存获益^[11]。但也有研究得出相反结论,在靶向治疗联合化疗的基础上加用ICI并未明显改善患者的生存获益(ICI组对比靶向联合化疗组:中位OS期为10.3个月比

10.2个月,中位PFS期为4.4个月比3.6个月)^[12]。然而,相关研究得出的一致结论为,在西妥昔单抗及化疗基础上联合ICI可改善MSS型mCRC患者的预后^[13-14]。机制上,西妥昔单抗不仅抑制肿瘤细胞生长,还能改善肿瘤免疫微环境,增加免疫细胞浸润和抗原提呈相关细胞及主要组织相容性复合体分子的表达,同时增加肿瘤细胞表达程序性死亡受体配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)受体^[15-16]。因此,本案例在持续治疗阶段2加用了ICI药物替雷利珠单抗。

此外,随着同种抗肿瘤药物的长时间使用,肿瘤细胞可能发生耐药,导致疗效下降。西妥昔单抗治疗有效的*KRAS*野生型mCRC患者,耐药发生率为40%~60%,涉及*KRAS*基因位点获得性突变等多种机制^[16-17]。研究发现,西妥昔单抗联合化疗一线治疗的耐药发生率低于西妥昔单抗单药的三线治疗(9%比46%)^[18]。这可能是由于西妥昔单抗单药治疗缺乏细胞毒性药物的杀伤作用,使耐药细胞得以增殖。对于一线治疗疗效较好的患者,继续使用西妥昔单抗联合化疗是有效的持续治疗方案之一。但随着西妥昔单抗使用次数的增加,耐药的发生率会升高,因此,需密切关注肿瘤标志物变化,必要时采用高敏感度影像学检查以明确病情。

持续治疗阶段2完成后,2024年7月23日复查PET/CT提示肝转移灶较之前缩小,评估为PR;但因患者的肿瘤标志物上升,有必要采用高敏感度的影像学检查以明确病情。不同影像学手段在判断肝转移灶准确性方面存在差异,转移灶直径是关键因素:当肝转移灶 $\geq 10 \text{ mm}$ 时,PET/CT与MRI效能相当(MRI对比PET/CT的敏感度为91.5%比86.5%,特异度为92.4%比94.2%);当转移灶 $< 10 \text{ mm}$ 时,MRI敏感度更高(78.5%比51.4%),特异度基本相当(92.7%比90.8%)^[19]。增强MRI是一种特殊的MRI类型,指南推荐其用于结直肠癌肝脏小转移灶的检出^[2]。本案例中,尽管2024年7月23日PET/CT提示PR,但8月14日增强MRI提示PD。这表明,当肿瘤标志物的变化趋势与常规影像学检查的判断不一致时,需要进一步完善高敏感度的检查项目,以准确评估病情并及时进行干预。

对于治疗效果不佳、难治性或无法耐受系统治疗的结直肠癌肝转移病例,TACE/肝动脉灌注化疗(hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)联合全身化疗是一种有效的治疗策略^[2]。TACE通过

将化疗药物与栓塞剂直接注入肿瘤供血动脉,可以阻断肿瘤血供,诱导肿瘤缺血坏死。研究显示,TACE联合全身化疗可延长不可切除结直肠癌肝转移患者的生存期,但单独应用TACE或HAIC的效果并不优于全身化疗^[2]。因此,本例患者在二线治疗期间,接受了TACE联合全身综合治疗的方案,以巩固疗效。

与既往研究中不可切除结直肠癌肝转移患者接受靶向治疗联合化疗的中位PFS期9~10.8个月相比^[3],本例患者一线治疗PFS期达20个月,二线治疗PFS期超4个月。本案例的治疗经验提示,对于耐受性良好、肿瘤负荷重的KRAS野生型患者,一线治疗使用西妥昔单抗未出现耐药时,继续给予西妥昔单抗联合化疗持续治疗,并在必要时加用ICI,或能带来生存获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 热依拉·阿布都肉苏力,负责文章的总体构思和框架设计,并撰写了初稿;高先春、罗冰、王鑫林、喻军,参与文章内容的初步审阅和修改;王敏、韩宁、代思甜、蒋嘉璐,参与文献的整理及文章格式的调整;康飞、聂勇战、潘妍,负责文章内容的最终审阅、修改与润色工作

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字及图片进行处理

参考文献

- [1] RIIHIMÄKI M, HEMMINKI A, SUNDQUIST J, et al. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 29765.
- [2] 中国医师协会外科医师分会, 中华医学会外科学分会胃肠外科学组, 中华医学会外科学分会结直肠外科学组, 等. 中国结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2023版) [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2023, 15(2): 86-99.
- [3] BOND M, BOLHUIS K, LOOSVELD O, et al. First-line systemic treatment strategies in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases (CAIRO5): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study from the Dutch Colorectal Cancer Group [J]. *Lancet Oncol*, 2023, 24(7): 757-771.
- [4] 刘代江, 蒋俊艳, 万晓强, 等. 结直肠癌肝转移患者生存状况及预后影响因素分析[J/CD]. *中华消化病与影像杂志(电子版)*, 2023, 13(5): 284-288.
- [5] SIEGEL RL, WAGLE NS, CERCEK A, et al. Colorectal cancer statistics, 2023 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(3): 233-254.
- [6] WANG F, ZHANG X, TANG L, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer, 2023 [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2024, 44(1): 127-172.
- [7] 中国临床肿瘤学会结直肠癌专家委员会. RAS野生型转移性结直肠癌抗表皮生长因子受体单抗维持治疗中国专家共识(2024版) [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2024, 16(3): 261-271.
- [8] CREMOLINI C, ANTONIOTTI C, LONARDI S, et al. Activity and Safety of Cetuximab Plus Modified FOLFOXIRI Followed by Maintenance With Cetuximab or Bevacizumab for RAS and BRAF Wild-type Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase 2 Clinical Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2018, 4(4): 529-536.
- [9] PINTO C, ORLANDI A, NORMANNO N, et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Plus Cetuximab Versus Cetuximab as Maintenance Therapy in First-Line Therapy for RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Phase III ERMES Study [J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(11):1278-1287.
- [10] ARANDA E, GARCIA-ALFONSO P, BENAVIDES M, et al. First-line mFOLFOX plus cetuximab followed by mFOLFOX plus cetuximab or single-agent cetuximab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: Phase II randomised MACRO2 TTD study [J]. *Eur J Cancer*, 2018, 101: 263-272.
- [11] LENZ HJ, PARIKH A, SPIGEL DR, et al. Modified FOLFOX6 plus bevacizumab with and without nivolumab for first-line treatment of metastatic colorectal cancer: phase 2 results from the CheckMate 9X8 randomized clinical trial [J]. *J Immunother Cancer*, 2024, 12(3): e008409.
- [12] METTU NB, OU FS, ZEMLA TJ, et al. Assessment of Capecitabine and Bevacizumab With or Without Atezolizumab for the Treatment of Refractory Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(2): e2149040.
- [13] MARTINELLI E, MARTINI G, FAMIGLIETTI V, et al. Cetuximab Rechallenge Plus Avelumab in Pretreated Patients With RAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer: The Phase 2 Single-Arm Clinical CAVE Trial [J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(10): 1529-1535.
- [14] XU X, AI L, HU K, et al. Tislelizumab plus cetuximab and irinotecan in refractory microsatellite stable and RAS wild-type metastatic colorectal cancer: a single-arm phase 2 study [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 7255.
- [15] SINGH M, MORRIS VK, BANDEY IN, et al.

- Advancements in combining targeted therapy and immunotherapy for colorectal cancer [J]. Trends Cancer, 2024, 10(7): 598–609.
- [16] STRICKLER JH, LOREE JM, AHRONIAN LG, et al. Genomic Landscape of Cell-Free DNA in Patients with Colorectal Cancer [J]. Cancer Discov, 2018, 8(2): 164–173.
- [17] MISALE S, YAEGER R, HOBOR S, et al. Emergence of KRAS mutations and acquired resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer [J]. Nature, 2012, 486(7404): 532–536.
- [18] PARSEGHIAN CM, SUN R, WOODS M, et al. Resistance Mechanisms to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Therapy in RAS/RAF Wild-Type Colorectal Cancer Vary by Regimen and Line of Therapy [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(3): 460–471.
- [19] SIVESGAARD K, LARSEN LP, SORENSEN M, et al. Diagnostic accuracy of CE-CT, MRI and FDG PET/CT for detecting colorectal cancer liver metastases in patients considered eligible for hepatic resection and/or local ablation [J]. Eur Radiol, 2018, 28(11): 4735–4747.

收稿日期:2025-02-06

· 最新研究速递 ·

比较曲氟尿苷/替吡嘧啶与安慰剂用于结直肠癌根治性手术后有分子残留病灶患者的随机、双盲、Ⅲ期临床研究: ALTAIR 研究

A randomized, double-blind, phase III study comparing trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) versus placebo in patients with molecular residual disease following curative resection of colorectal cancer (CRC): the ALTAIR study

【摘要】 背景 肿瘤先验循环肿瘤 DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)检测被认为是结直肠癌(colorectal cancer, CRC)复发的有力预测指标。然而,对于根治性手术后出现分子学复发的患者,全身治疗对预防或延缓临床复发的益处仍不明确。方法 接受原发灶和/或转移灶根治性切除术并接受标准辅助治疗(如适用)的 CRC 患者,若符合以下条件,则纳入 ALTAIR 研究:①在入组前 3 个月内,使用经临床验证的个性化检测方法(Signatera™, Natera, Inc.)前瞻性检测出 ctDNA 阳性;②影像学[计算机断层扫描(computed tomography, CT)]检查未发现复发。患者随机接受曲氟尿苷/替吡嘧啶(FTD/TPI)或安慰剂治疗,疗程为 6 个月。第 1 年每 2 个月进行 1 次 CT 和 ctDNA 分析,第 2 年每 3 个月进行 1 次,第 3 年每 6 个月进行 1 次。主要终点为无病生存(disease-free survival, DFS)期,次要终点包括 ctDNA 清除率、总生存(overall survival, OS)期和不良事件。该研究假设安慰剂组的中位 DFS 期为 8 个月,FTD/TPI 组对比安慰剂组的 HR 为 0.667,显著性水平为 0.05,检验功效为 0.80,入组时间为 2 年,随访时间为 1 年,共计 240 例患者,190 例 DFS 事件。基线 ctDNA 水平以平均肿瘤分子数(mean tumor molecules, MTM)/ml 来评估。结果 2020 年 7 月至 2023 年 6 月,共入组 243 例患者,随机分配至 FTD/TPI 组($n=122$)或安慰剂组($n=121$)。患者基线特征均衡,96.3%的患者术后接受了标准辅助治疗。FTD/TPI 组的中位 DFS 期为 9.30 个月,而安慰剂组为 5.55 个月,在主要人群中差异无统计学意义($HR=0.79, 95\% CI 0.60\sim 1.05, P=0.107$)。然而,在 IV 期患者中,FTD/TPI 的获益显著($HR=0.53, P=0.012$)。与非 IV 期患者相比,IV 期患者的基线 MTM/ml 水平更高(0.68 比 0.32, $P=0.024$)。总体而言,MTM/ml 水平越高,FTD/TPI 的临床获益越显著。OS 数据尚不成熟,两组均报告了 24 起事件。 ≥ 3 级不良事件在 FTD/TPI 组发生率为 73.0%,在安慰剂组为 3.3%,未出现新的安全性信号。结论 尽管在主要人群中未达到统计学意义,但 FTD/TPI 在高分子肿瘤负荷和/或 IV 期疾病患者中显示出 DFS 的获益。

作者: BANDO H, WATANABE J, KOTAKA M, et al.

来源: J Clin Oncol, 2025 Jan 27: LBA22.

翻译: 陈韵正