

· 指南解读 ·

2025年美国临床肿瘤学会年会结直肠癌治疗进展

翟晓慧*

中山大学附属第六医院 肿瘤内科，广东 广州 510000

【摘要】 结直肠癌是全球发病率排名第三、死亡率排名第二的恶性肿瘤。其主要分为两大类，错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)/高微卫星不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)结直肠癌和微卫星稳定(microsatellite stability, MSS)结直肠癌。dMMR/MSI-H结直肠癌的治疗主要以免疫治疗为主，预后相对较好。MSS结直肠癌主要以靶向治疗联合化疗为主，预后相对较差。围绕结直肠癌的治疗，每年都有新的研究报道以及治疗方案的更新。本文将总结2025年美国临床肿瘤学会年会上有关结直肠癌治疗的研究进展，为临床提供参考。

【关键词】 美国临床肿瘤学会年会；结直肠癌；治疗进展

Advances in the treatment of colorectal cancer at the 2025 American Society of Clinical Oncology annual meeting

Zhai Xiaohui*

Department of Oncology, the Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510000, Guangdong, China

*Corresponding author: Zhai Xiaohui, E-mail: zhaixh@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Colorectal cancer is a common malignant tumor that ranks third in morbidity and second in mortality globally. It is classified into two major subtypes: deficient mismatch repair (dMMR)/microsatellite instability-high (MSI-H) colorectal cancer and microsatellite stable (MSS) colorectal cancer. The treatment of dMMR/MSI-H colorectal cancer predominantly involves immunotherapy and is associated with a relatively favorable prognosis. In contrast, MSS colorectal cancer is mainly treated with targeted therapy combined with chemotherapy and carries a relatively poorer prognosis. New research findings and updates to treatment guidelines for colorectal cancer are reported annually. This article summarizes the advances in the treatment of colorectal cancer presented at the 2025 American Society of Clinical Oncology (ASCO) annual meeting, aiming to provide insights for clinical practice.

【Key words】 American Society of Clinical Oncology annual meeting; Colorectal cancer; Treatment advances

1 错配修复缺陷/高微卫星不稳定结直肠癌

1.1 CheckMate 8HW研究

CheckMate 8HW是一项全球多中心、随机、开放标签的Ⅲ期临床试验，旨在评估纳武利尤单抗联合伊匹木单抗双免疫治疗对比化疗或纳武利尤单抗单药治疗错配修复缺陷(deficient mismatch repair, dMMR)/高微卫星不稳定(microsatellite instability-high, MSI-H)转移性结直肠癌的疗效和安全性。

全治疗线中，双免疫治疗组的无进展生存(progression-free survival, PFS)期优势显著，中位随访47个月后，中位PFS期尚未达到，免疫单药治疗组为39.3个月($HR=0.62, 95\%CI 0.48\sim0.81, P=0.0003$)。同时，对比免疫单药治疗组，双免疫治疗组的二次无进展生存(progression-free survival 2, PFS2)期延长(中位PFS2期均未达到， $HR=0.57$)，3年的PFS2率分别为80%比66%，表明初始双免疫治疗可减少43%的后线治疗进展或死亡风险，可带来持续临床获益。双免疫治疗组与免疫单药治疗组的客观缓解率(objective response rate, ORR)分别为71%和58%($P=0.0011$)，其中

*通信作者：翟晓慧，E-mail: zhaixh@mail.sysu.edu.cn

双免疫治疗组的完全缓解(complete response, CR)率为30%，免疫单药治疗组为28%。皮肤和内分泌相关不良反应在双免疫治疗组中发生率更高，双免疫治疗组和免疫单药治疗组3级以上不良反应发生率分别为22%和14%。

CheckMate 8HW研究证实了纳武利尤单抗联合伊匹木单抗的双免疫治疗作为dMMR/MSI-H转移性结直肠癌一线及全线治疗的优越性。

1.2 ATOMIC研究

ATOMIC研究是一项随机对照、多中心的Ⅲ期临床试验，旨在评估在标准mFOLFOX6(奥沙利铂85 mg/m²静脉滴注2 h第1天；亚叶酸钙400 mg静脉滴注2 h第1天；氟尿嘧啶400 mg/m²静脉推注第1天；氟尿嘧啶2.4 g/m²持续静脉滴注44 h)辅助化疗的基础上，联合阿替利珠单抗是否可以进一步改善Ⅲ期dMMR结肠癌患者的预后。

研究结果显示，mFOLFOX6联合阿替利珠单抗组的3年无病生存(disease-free survival, DFS)率为86.4%(95%CI 81.8%~89.9%)，高于mFOLFOX6组的76.6%(95%CI 71.3%~81.0%)。与单独化疗相比，联合阿替利珠单抗使疾病事件和死亡风险降低了50%(HR=0.50, 95%CI 0.34~0.72, P<0.0001)。该结果在所有预设的亚组中均保持一致，包括年龄>65岁患者及高危或低危患者。总生存(overall survival, OS)数据尚未成熟，中位随访时间为42.5个月，且OS结果可能会受到后续免疫治疗的影响。安全性方面，mFOLFOX6联合阿替利珠单抗组≥3级治疗相关不良反应的发生率为43.1%，mFOLFOX6组为35.9%。

ATOMIC研究证实了mFOLFOX6辅助化疗联合阿替利珠单抗可使Ⅲ期dMMR结肠癌的3年DFS率绝对值提高10%，对于已切除肿瘤的dMMR结肠癌患者而言，这是一个可考虑的治疗选择。

2 晚期微卫星稳定结直肠癌

2.1 ANCHOR研究

ANCHOR研究是首个也是唯一一项多中心、前瞻性、随机、Ⅲ期非劣效性临床试验，旨在比较安罗替尼联合CAPOX(卡培他滨+奥沙利铂)与贝伐珠单抗联合CAPOX在一线治疗RAS/BRAF野生型转移性结直肠癌中的疗效和安全性。

结果表明，两组的中位PFS期均为11.04个月(HR=1.0, 95%CI 0.84~1.18)，且在所有亚组分

析中，两组差异均无统计学意义；在维持治疗阶段，安罗替尼组经独立评审委员会评估的PFS期为7.06个月，贝伐珠单抗组为6.9个月，两组差异无统计学意义(HR=0.99, 95%CI 0.81~1.21)；肿瘤缓解方面，ORR、疾病控制率(disease control rate, DCR)、缓解持续时间以及肝转移灶切除率等次要终点，两组差异均无统计学意义。安全性方面，两组的治疗相关不良反应和严重不良反应发生率差异均无统计学意义。

安罗替尼联合CAPOX在RAS/BRAF野生型转移性结直肠癌一线治疗中，与原有一线标准治疗方案(贝伐珠单抗联合CAPOX)疗效相当，且总体安全性可管可控，提示了安罗替尼在转移性结直肠癌一线治疗中的临床潜力。此外，安罗替尼和卡培他滨2个口服药的维持治疗策略能够显著提高患者的依从性和便利性，有助于降低患者治疗负担，改善生活质量。

2.2 CAIRO6研究

CAIRO6研究是一项随机对照、多中心的Ⅲ期临床研究，针对存在腹膜转移且无腹膜外转移的可切除结直肠癌患者，旨在评估直接细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)和腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)对比围手术期系统治疗后再进行CRS+HIPEC的疗效。

围手术期系统治疗组的中位OS期为44个月，3年OS率为54%；单纯手术组的中位OS期为39个月，3年OS率为53%(HR=0.85, 95%CI 0.62~1.15, P=0.28)。围手术期系统治疗组的中位PFS期为13.5个月，3年PFS率为20%；单纯手术组中位PFS期为7.0个月，3年PFS率为5%(HR=0.51, 95%CI 0.41~0.65)。在292例接受CRS联合HIPEC的符合方案人群中，选择围手术期系统治疗(138例)的中位OS期为54个月，3年OS率为64%；选择直接CRS联合HIPEC(154例)的中位OS期为45个月，3年OS率为59%(HR=0.73, 95%CI 0.51~1.05)。安全性方面，术后90 d严重并发症发生率在围手术期系统治疗组中为36%，直接CRS联合HIPEC组为26%，两组术后90 d死亡率均为1%。

该研究显示，对于可切除的单纯腹膜转移的结直肠癌患者而言，围手术期系统治疗后行CRS联合HIPEC对比直接CRS联合HIPEC，未能显著改善患者的OS。

3 结直肠癌循环肿瘤DNA研究

DYNAMIC-III是一项多中心随机Ⅱ/Ⅲ期试验,纳入接受根治性切除且适合辅助化疗的Ⅲ期结肠癌患者,按1:1随机分配至循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)指导治疗组或标准治疗(standard of care, SOC)组。随机化前临床医生需指定SOC的辅助化疗方案。ctDNA指导治疗组中,术后5~6周通过tumor-informed的方式识别为ctDNA阳性者,需进行辅助化疗升阶梯治疗,即从单药氟尿嘧啶改为含奥沙利铂的双药方案,从3个月双药方案延长至6个月双药方案或FOLFOXIRI方案(伊立替康+奥沙利铂+氟尿嘧啶+亚叶酸钙)(医生选择),或从6个月双药方案改为FOLFOXIRI方案。

ctDNA指导治疗组的2年无复发生存(recurrence-free survival, RFS)率为52%(90%CI 44%~59%),SOC组为61%(90%CI 54%~68%)($HR=1.11, 90\% CI 0.83\sim 1.48, P=0.6$)。接受FOLFOXIRI治疗与接受FOLFOX/CAPOX治疗的ctDNA阳性的3年RFS率相似(47%比51%, $HR=1.09, 90\% CI 0.78\sim 1.53, P=0.7$)。预设的相关性分析显示,所有ctDNA阳性的患者的复发风险随ctDNA负荷增加而升高,各肿瘤来源突变分子浓度四分位数组(肿瘤来源突变分子/ml)对应的3年RFS率分别为:<0.06组78%、0.06~0.17组63%、0.18~1.31组36%、>1.31组22%($P<0.01$)。ctDNA指导治疗组与SOC组的治疗相关住院率相似($OR=1.21, P=0.58$)。

此次Ⅲ期结肠癌的ctDNA指导治疗随机研究证实了可检测ctDNA的预后意义,并发现复发风险随ctDNA负荷增加而升高,但包括FOLFOXIRI在内的升阶梯治疗方案未能改善RFS。

4 KRAS G12C突变结直肠癌研究

CodeBreaK 101是一项Ib期试验,主要探索在经治的KRAS G12C突变转移性结直肠癌患者中应用索托拉西布联合帕尼单抗和FOLFIRI(伊立替康+氟尿嘧啶+亚叶酸钙)的疗效。在本次美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)年会报告中,研究者首次报告了OS和PFS的数据,并更新了安全性和疗效情况。

研究结果显示,确证ORR为57.5%,均为部分缓解(partial response, PR);DCR为92.5%。中位

随访19.6个月,中位PFS期为8.2个月;中位随访32.7个月,中位OS期为15.6个月。对于既往仅接受过一线治疗的患者,ORR为69%,中位OS期为22.0个月;对于既往至少接受过二线治疗的患者,中位OS期为14.7个月。安全性分析显示,主要的不良反应为痤疮性皮炎(68%)、皮肤干燥(68%)和中性粒细胞减少(50%)。 ≥ 3 级治疗相关不良反应的发生率为50%,无5级不良反应。未观察到非预期的安全性信号。

索托拉西布联合帕尼单抗和FOLFIRI在经治KRAS G12C突变转移性结直肠癌患者中显示出良好的安全性和疗效,不良反应与各药物的已知安全性特征一致。

5 BRAF V600E突变结直肠癌研究

BREAKWATER研究的前期结果显示,相较于标准治疗,BRAF抑制剂康奈非尼联合靶向表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的西妥昔单抗联合或不联合mFOLFOX6化疗一线治疗BRAF V600E突变转移性结直肠癌,达到其中一个主要研究终点(ORR更高)。此次ASCO年会公布了该研究的PFS以及OS的中期数据。

研究结果显示,康奈非尼+西妥昔单抗+mFOLFOX6组的中位PFS期达到12.8个月,是标准治疗组(7.1个月)的1.8倍,疾病进展或死亡风险降低47%($HR=0.53, 95\% CI 0.41\sim 0.68, P<0.001$)。中期分析显示,康奈非尼+西妥昔单抗+mFOLFOX6组的中位OS期突破30个月,较标准治疗组(15.1个月)延长15个月,死亡风险降低51%($HR=0.49, 95\% CI 0.38\sim 0.63, P<0.001$)。安全性方面,康奈非尼+西妥昔单抗+mFOLFOX6组严重不良反应发生率为46.1%,略高于标准治疗组的38.9%,未发现新的安全信号。

总之,对于BRAF V600E突变转移性结直肠癌患者而言,康奈非尼+西妥昔单抗+mFOLFOX6作为一线治疗策略,可达到更长的PFS期和OS期。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

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进行处理

收稿日期:2025-06-21