

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2024.24.0833

• 专家论坛 •



戴广海 肿瘤学博士，主任医师，教授。解放军医学院、南开大学博导，解放军总医院肿瘤医学部肿瘤内科主任。第六届中央保健委员会会诊专家，第三届中央军委保健委员会会诊专家，2020年第四届国之名医—卓越建树称号获得者。中国研究型医院学会精准医学与肿瘤MDT专业委员会主任委员、中国医师协会结直肠肿瘤专委会副主任委员、中国医师协会结直肠肿瘤MDT专业委员会主任委员、中华医学会儿科学分会结直肠肿瘤学组副主任委员、中国临床肿瘤学会（CSCO）理事、CSCO胆系肿瘤专家委员会副主任委员、CSCO胰腺癌专家委员会副主任委员、CSCO智慧医学专家委员会常委、CSCO胃癌专家委员会委员、CSCO大肠癌专家委员会委员。



苟苗苗 博士，解放军总医院肿瘤内科副主任医师、副教授。日本国立癌研医院高级访问学者。北京癌症防治学会胃癌防治青年委员会常务委员、中国研究型医院学会精准医学与肿瘤MDT专业委员会青年委员、中国研究型医院学会肿瘤外科专业委员会委员、中国医师协会结直肠肿瘤MDT专业委员会青年委员、中国抗癌协会头颈肿瘤整合康复专业委员会委员、中国老年保健协会老年医学分会常务委员。长期从事消化道肿瘤的综合治疗工作，作为第一作者发表15余篇SCI论文。多次参与ASCO和ASCO-GI及国内会议交流。CSCO化疗安全管理大赛第一名，荣获个人风采奖。主持1项青年成长课题，参与2项国家自然科学基金课题和2项重大课题的研究。参与撰写了中国胆管肿瘤多学科综合治疗专家共识、2023年人民卫生出版社《结肠癌肿瘤学》、中国胃癌肝转移诊断与综合治疗中国专家共识（2024版）。

结直肠癌治疗新篇章：2024年ASCO年会洞见

苟苗苗，王治宽，戴广海

A New Chapter in Colorectal Cancer Treatment: Insights from 2024 ASCO Annual Meeting

GOU Miaomiao, WANG Zhikuan, DAI Guanghai

Department of Oncology, the Fifth Medical Center, General Hospital of PLA, Beijing 100071, China

Corresponding Author: DAI Guanghai, E-mail: daigh301@vip.sina.com

Abstract: At the 2024 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), multiple research achievements in the field of colorectal cancer were announced. This article summarizes and interprets the research results related to colorectal cancer from the perspectives of local treatment progress, immunotherapy progress, targeted therapy, neoadjuvant therapy and surgery, and explores the hot spots,

problems, and future directions of colorectal cancer treatment.

Key words: Colorectal cancer; American Society of Clinical Oncology; Treatment progress; New achievements

Funding: Chinese PLA general hospital youth growth project (No. 2QNCZ034)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

收稿日期：2024-08-28；修回日期：2024-10-15

基金项目：中国人民解放军总医院青年成长课题（2QNCZ034）

作者单位：100071 北京，解放军总医院第五医学中心肿瘤医学部肿瘤内科

通信作者：戴广海（1966-），男，博士，主任医师，主要从事胃肠道肿瘤的诊疗工作，E-mail: daigh301@vip.sina.com, ORCID: 0000-0001-7508-274x

作者简介：苟苗苗（1986-），女，博士，副主任医师，主要从事胃肠道肿瘤的诊疗工作，ORCID: 0000-0001-9622-1198

摘要: 2024年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会上公布了多项结直肠癌领域的研究成果, 本文从晚期结直肠癌的局部治疗进展、肠癌免疫治疗进展、肠癌靶向治疗及直肠癌的新辅助治疗和手术等角度出发, 整理及解读此次大会中结直肠癌相关的研究成果, 探讨结直肠癌治疗的热点、问题及未来发展方向。

关键词: 结直肠癌; 美国临床肿瘤学会; 治疗进展; 新成果

中图分类号: R735.3

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



0 引言

随着CALGB/SWOG80405^[1]和FIRE-3^[2]研究结果的公布, 以及KEYNOTE-177^[3]和CheckMate142^[4]研究结果的发表, 晚期结直肠癌治疗的策略已经逐渐明晰。这些研究不仅提供了坚实的证据基础, 也推动了治疗策略朝着更精准化、规范化的方向发展。在2024年美国临床肿瘤学会(ASCO)年会上, 多项结直肠癌的研究报告被公布, 尽管近年来药物治疗和综合治疗的进展相对缓慢, 但年会上的深入讨论和最新研究结果无疑为结直肠癌治疗的未来提供了清晰的指引和方向。

1 晚期结直肠癌的局部治疗进展

在转移性结肠癌的局部治疗中, 手术切除^[5]、立体定向放疗(Stereotactic body radiation therapy, SBRT)^[6]、消融^[7]、经肝动脉化疗栓塞(Transarterial chemoembolization, TACE)或肝动脉灌注化疗(HAIC)等手段发挥着重要作用。特别是对于结直肠癌肝转移(Colorectal liver metastasis, CRLM)的患者, 治疗方法的选择尤为重要。CRLM是结直肠癌患者常见的转移部位, 其治疗策略在转移性肠癌中占据引领作用。特别是对于寡转移的晚期结肠癌患者, 通过转化治疗部分患者可以获得有意义的局部治疗的机会。随着医疗技术的进步, 肝转移可切除的标准也在不断更新。以往主要根据肿瘤的大小、数目、位置来评估肝转移灶是否可切, 而目前评估标准已变为残肝剩余体积大约30%即可, 这为更多患者提供了手术治疗的可能。根据ESMO指南, 肝转移的切除策略需要从技术和生物学两个维度进行考量^[8]。

对于初始完全不可切除的肠癌肝转移患者, 传统的治疗理念是以姑息全身化疗联合靶向治疗为主。肝移植作为这类患者的一种治疗手段, 根据既往研究提示可将患者5年生存率显著提升至18%。今年法国的Rene Adam教授, 也是ESMO指南的撰

写人, 公布的TRANSMET研究结果进一步支持了这一观点。TRANSMET研究^[9]是一项前瞻性多中心随机试验, 对比了化疗结合肝移植与单独化疗在不可切除的结直肠癌肝转移(Unresectable colorectal cancer liver metastases, uCLM)患者中的疗效。研究入组对化疗(≥ 3 个月和治疗线数 ≤ 3 线)有反应的BRAF野生型uCLM患者, 按1:1比例, 随机分为化疗(Chemotherapy, CT)联合肝移植(Liver transplantation, LT)组(CT+LT组)或单独化疗组(CT组)。结果显示, 在意向性治疗分析(Intention-to-treat, ITT)中, CT+LT组的5年OS为57%, 而CT组为13%, CT+LT组显示出显著的生存优势($P=0.0003$, $HR=0.37$, 95%CI: 0.21~0.65)。此外, 在符合方案集分析(Per-protocol)中, 5年OS率分别为73%和9%($HR=0.16$, 95%CI: 0.07~0.33)。中位PFS在CT+LT组为17.4个月, 明显长于CT组的6.4个月($HR=0.34$)。在36个月和60个月的PFS率方面, CT+LT组明显长于CT组(33% vs. 4%, 20% vs. 0)。CT+LT组挽救手术后5年PFS率为36%。在移植患者中, 74%的患者出现了复发, 其中36%患者接受了手术治疗或局部消融, 40%的患者最终无疾病。结果表明, 对于经过选择的uCLM患者, 化疗联合肝移植可以显著提高生存率, 与单独化疗相比, 具有明显的优势。我们看到尽管肝移植术后仍有39%的患者出现肺转移或其他部位转移。这一数据仍然显示了对于预期生存期受限且携带高负荷转移的结直肠癌患者, 肝移植在提升生存率方面相较于传统姑息性系统治疗具有显著优势。TRANSMET研究的发现不仅凸显了肝移植对于这部分患者生存的意义, 其结果可能会改变部分临床实践。然而, 为了确保肝移植治疗的合理性和有效性, 亟需建立一套统一的评估标准来确定患者是否适合进行肝移植。这包括对肿瘤的完全不可切除的准确评估, 以及如何合理分配把控有限的肝资源, 这些均构成了肝移植领域需要深入探讨的重要议题问题。

对于初始可切除的肠癌肝转移患者, 特别是对于转移灶直径小、转移数量少的这部分肠癌肝转移, 治疗策略的选择一直存在争议。既往研究中, 关于是否需要做新辅助, 以及不同局部治疗的手段孰优孰劣尚未得出统一结论^[10-12]。近年来, 热消融作为一种微创治疗方式, 因其较低的并发症风险、成本效益和住院时间较短而受到关注。今年ASCO上公布的COLLISION研究^[13]旨在评估热消融与手术切除在治疗小尺寸(≤ 3 cm) CRLM患者中的疗效和安全性, 特别是探讨了热消融在疗效上是否非

劣效于传统的手术切除。该研究招募了14个中心的18岁及以上的未经治疗的CRLM患者。根据疾病负担分为低、中、高三个亚组，并按1:1随机分配进行手术切除或热消融。尽管手术方法由操作者决定，但更倾向于腹腔镜（+/-机器人辅助）切除和经皮消融而非开放手术。主要终点是总生存率（OS），次要终点包括远处和局部肿瘤进展率，中位随访时间28.8个月。结果显示，两组OS差异无统计学意义（ $HR=1.051$ ，95% CI : 0.695~1.590， $P=0.813$ ），证明了非劣效性假设。此外，远处无进展生存（ $HR=1.030$ ，95% CI : 0.776~1.368， $P=0.836$ ）和局部无进展生存（按患者（Per patient）和按肿瘤（Per tumor）计算的风险比分别为： $HR=0.817$ ，95% CI : 0.435~1.454 3， $P=0.530$ ； $HR=0.815$ ，95% CI : 0.465~1.429， $P=0.476$ ）两组间均未发现存在显著差异。手术组和热消融组局部肿瘤进展率分别为7.9%和7.2%。在局部控制率上，手术组在肿瘤水平上的局部控制率显著优于热消融组，在患者水平上手术组也显示出较好的局部控制趋势，但这一差异没有达到统计学意义。在安全性方面，手术相关的死亡率为2.1%（ $n=3$ ），热消融组未报告死亡病例（ $n=0$ ）。COLLISION研究结果提示，对于小尺寸（ ≤ 3 cm）CRLM患者，将标准治疗从手术切除转变为热消融，可以减少并发症，缩短住院时间，并改善局部控制，而不影响无病生存和总生存。该研究提示我们对于能达到局部毁损治疗的肝转移患者，肿瘤转移数量小于10个，肿瘤负荷低，体力状态良好的患者手术和消融生存获益差异不大，然而从治疗相关事件上热消融具有更好的风险收益比。此外，其他局部治疗手段，如立体定向放射治疗（Stereotactic body radiotherapy, SBRT）与热消融相比是否具有非劣效性，仍是未来研究需要解答的问题。

对于初始多器官转移的肠癌患者，局部治疗的价值一直是一个备受争议的话题。目前无论是NCCN指南还是ESMO和CSCO指南对于非寡转移的晚期患者仍推荐姑息性系统治疗为主。然而，随着多学科团队（MDT）讨论的深入，局部治疗作为多器官转移性结直肠癌（Metastatic colorectal cancer, mCRC）患者治疗的一部分正逐渐得到重视，目前缺乏额外的局部治疗与全身治疗直接比较的头对头研究，ORCHESTRA试验^[14]（NCT01792934）是前瞻性Ⅲ期临床研究，旨在评估多器官mCRC患者除标准姑息性全身治疗外，肿瘤减瘤治疗对总生存期（OS）是否获益。研究结果显示，额外的减瘤治

疗加入到标准的一线姑息性全身治疗并不能提高多器官mCRC患者的总生存期。尽管mCRC患者越来越多地使用局部治疗，但需要进一步考虑其疗效与效益。对于一些特殊类型的转移瘤，如Krukenberg瘤患者是否可以从减瘤术中获益尚有待进一步分析。

2 肠癌免疫治疗进展

在结直肠癌免疫治疗领域，特别是对于微卫星高度不稳定/错配修复缺陷（Microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient, MSI-H/dMMR）的患者，KEYNOTE-177研究^[3]结果已经改变了临床实践，确立了免疫检查点抑制剂作为一线治疗的首选策略。同时，双免治疗与单免治疗的比较，以及免疫治疗在新辅助治疗的研究也在如火如荼地进行中，为肠癌患者提供了更多的治疗选择。然而，在KEYNOTE-177研究中，前6个月生存曲线存在交叉，ORR仅为43%，特别是对于KRAS突变的患者，免疫单药的疗效并不理想。随着CheckMate142^[4] 64个月随访结果公布，稳健的客观缓解率和患者生存获益引发了关于双免治疗与单免治疗孰优孰劣的讨论。CheckMate 8HW^[15]的研究设计正是为了解答这一问题。从今年ASCO-GI到ASCO陆续报道了NIVO+IPI组对比化疗组的PFS和PFS2的数据，以及安全性分析，从目前结果来看，双免治疗在生存获益上显著优于化疗，但仍然期待双免对比单免的数据。在对于初始可切除的dMMR直肠癌患者进行的研究中，从NICHE^[16]到NICHE2研究^[17]，再到NICHE3研究^[18]，我们看到了无论是PD-1抑制剂联合CTLA4抑制剂还是联合Lag3抑制剂，双免治疗对于这部分人群均显著提升了病理完全缓解率（pCR）。今年公布的一项随机、开放标签、I b期研究进一步证实了这一点：IBI310（抗CTLA-4抗体）联合sintilimab（抗PD-1抗体）作为新辅助治疗^[19]，在中国MSI-H/dMMR结直肠癌（CRC）患者中显示出了6周的双免治疗对比单免治疗的优效性和安全性。该研究的pCR率高达80.0%，是目前几个新辅助治疗的研究中最高的pCR率。然而，我们仍需进一步研究以明确新辅助治疗的风险获益比，双免治疗的毒性仍然是临床上担心的问题，以及免疫联合化疗的效果是不是更好，或者是否只用PD-1单药就够了，我们等待COMMIT研究结果的公布。从今年更新的MSKCC报道的48名dMMR直肠癌患者，接受为期6个月的多塔利单抗（Dostarlimab）（PD-1抑制剂）治疗^[20]，结果显示，完成6周期Dostarlimab治疗的42名患者均实现了临床完

全缓解 (cCR为100%)。这一结果引发了关于pCR的提升能否转化为长期生存获益的讨论,以及评估患者cCR应使用何种标准和时间点。另外研究还评估了通过不同方法评估达到cCR的中位时间,通过直肠MRI和内窥镜检查评估达到cCR的中位时间分别为6.22个月和6.15个月,活检为1.41个月,而ctDNA为1.38个月,PET-CT为2.76个月。数据表明,局部晚期dMMR直肠癌患者在接受Dostarlimab治疗后,可以在短时间内达到cCR,且通过ctDNA和活检评估的cCR时间早于MRI、内窥镜检查。这同样引发我们思考,达到cCR的患者是否可以进行手术治疗,采用等待观察 (wait and watch) 的策略。同时,新辅助治疗的最佳时长、ctDNA在治疗决策中的作用等问题也值得进一步探讨。同样对于新辅助免疫治疗的时长在不同研究中有不同的建议,如NICHE研究为4个周期,PICC研究结果显示为3个月^[21],信迪利单抗为3个月^[22],斯隆凯特林癌症中心 (MSKCC) 的研究结果为6个月,而今年ASCO公布的NEOPRISM-CRC研究^[23],是根据肿瘤突变负荷 (Tumor mutation burden, TMB) 进行分组,TMB高或中等 (≥ 6 个突变/Mb) 的患者在接受3个周期的帕博利珠单抗 (每3周200 mg) 治疗后的4~6周内进行手术;TMB低 (≤ 5 个突变/Mb) 的患者在接受帕博利珠单抗治疗1个周期后的4~6周进行手术。因此,确定新辅助免疫治疗的最佳持续时间仍然需要更多的临床数据和个体化考量来指导实践。另外,术后辅助治疗是否有必要,术后辅助治疗方案的选择以及辅助治疗持续时间同样是需要深入探讨的问题。对于部分无法从免疫治疗中获益的患者,如何识别这部分人群,以及针对原发性耐药和继发性耐药的机制,是实现免疫治疗个体化的关键。NEOPRISM-CRC试验中,1名TMB低肿瘤患者的pCR率为0,所以该研究还在探索血液、肿瘤组织和微生物组中可能的预测性新生物标志物与帕博利珠单抗反应之间的关系,以进一步探索免疫治疗的作用机制和预测疗效的生物标志物。

3 肠癌的靶向治疗

3.1 维持治疗

在转移性结直肠癌的治疗中,以贝伐珠单抗联合氟尿嘧啶作为一线治疗后的维持治疗策略已被广泛推荐^[24-25]。然而,对于西妥昔单抗作为靶向治疗的系统化疗维持治疗的数据相对有限^[26-28]。从bond研究西妥昔单抗单药维持,到PanaMa研究在2021年在ASCO上的初步结果,到2022年正式见刊^[29],

再到探索RAS野生型转移性结直肠癌患者在抗EGFR为基础的诱导治疗后的更佳维持治疗策略的Valentino试验,我们对这一领域的认识正不断深化。在下面这两项针对基于抗EGFR诱导化疗后的汇总分析中,氟尿嘧啶 (Fluorouracil, FU) 和亚叶酸钙 (Folinic acid, FA) 联合帕尼单抗 (Panitumumab, pmab) 维持治疗在无进展生存期 (PFS) 方面优于单独使用FU和FA或pmab维持治疗^[30]。今年更新的PanaMa疗效分析结果表明,FU/FA+pmab对比FU/FA显著延长了患者的mPFS (8.8 vs. 5.8个月, $HR=0.73$, 95%CI: 0.56~0.94, $P=0.015$),此外,联合pmab维持治疗组的再诱导PFS (PFS of re-induction, PFS re-ind) 显著缩短 (4.1 vs. 7.4个月, $HR=1.93$, 95%CI: 1.33~2.82, $P<0.001$),因此,在pmab维持治疗后,重新诱导pmab+mFOLFOX6对PFS没有额外获益。在总生存期 (OS) 方面,FU/FA+pmab组具有延长趋势 (29.9 vs. 24.7个月, $HR=0.85$, 95%CI: 0.64~1.12, $P=0.24$)。两组的中位治疗失败时间 (mTFS) 相当 (17.1 vs. 15.7个月, $HR=0.98$, 95%CI: 0.68~1.42, $P=0.92$)。在各亚组以及不同分子分型间获益趋势基本一致。FU/FA+pmab的ORR在诱导期间与FU/FA相当 (74.4% vs. 76.4%, $P=0.77$),在维持期间较高 (40.8% vs. 29.3%, $P=0.06$),但在再次诱导时较低 (8.0% vs. 35.9%, $P<0.001$)^[31]。

3.2 获得性耐药

PARADIGM研究^[32]是日本开展的一项多中心、随机、III期前瞻性临床试验,旨在评估mFOLFOX6联合帕尼单抗 (PAN) 与贝伐珠单抗 (BEV) 在RAS野生型转移性结直肠癌 (mCRC) 患者中的疗效和安全性。研究结果显示,在RAS野生型且左侧原发的结直肠癌患者中,mFOLFOX6联合帕尼单抗的中位总生存期 (mOS) 为37.9个月,而单独使用贝伐珠单抗的mOS为34.3个月,帕尼单抗组的风险比 (HR) 为0.82, $P=0.031$,帕尼单抗组的OS显著更长。对于右侧mCRC患者,两组的OS相似, HR 为1.09。根据PARADIGM研究的结果,mFOLFOX6联合帕尼单抗被推荐为RAS野生型和左侧原发性结直肠癌患者的标准一线治疗方案。对于右侧原发性结直肠癌患者,目前的标准治疗是mFOLFOX6加贝伐珠单抗,通常无需抗EGFR治疗。今年这项研究^[33]探索性分析进一步探讨了获得性基因改变在疾病进展 (PD) 的患者中的作用以及对进展后生存 (Post-progression survival, PPS) 的影响。在802名入组患者中,有390人因PD而停

止治疗, 其中276人(70.8%)具有可评估的治疗前和治疗后cfDNA样本(PAN: 126; BEV: 150)。结果表明, PAN组和BEV组疾病进展后的生存期(PPS)相似, PAN对比BEV分别为15.8 vs. 17.7个月($HR=0.99$, 95%CI: 0.77~1.27)。两组间患者表现出不同的获得性基因改变模式。PAN组患者中获得性RTK/RAS通路改变与较短的PPS相关(13.2 vs. 18.9个月, $HR=1.88$, 95%CI: 1.28~2.76), OS趋势相同(mOS: 25.5 vs. 29.5个月, $HR=1.60$, 95%CI: 1.10~2.33)。而BEV组患者获得性CIMP通路改变与较短的PPS相关(14.9 vs. 18.6个月, $HR=1.58$, 95%CI: 1.09~2.29); OS趋势相同(mOS: 26.8 vs. 29.8个月, $HR=1.54$, 95%CI: 1.06~2.23)。此外, 基因共突变在PAN组比BEV组发生更常见(52.4% vs. 43.3%, RTK/RAS基因共突变为27% vs. 10%)。CIMP通路改变在BEV中比PAN更常见(28.7% vs. 20.6%)。这些研究提示我们, 未来还需要进一步的研究证实获得性基因改变对生存结局的影响, 并可能知道个体化治疗策略。

3.3 新兴靶点

在靶向治疗方面, 针对BRAF V600E、KRAS G12C、HER2阳性等罕见靶点的研究也正不断取得新进展。BRAF V600E突变的人群发生率不到5%, 且携带此突变的患者通常预后差^[34]。TRIBE研究显示^[35], 对于少量BRAF V600E突变的患者, 使用贝伐珠单抗联合三药FOLFOXIRI方案治疗后mOS可达约19个月。FIRE-4.5研究^[36]是首次探索BRAF V600E突变型mCRC患者一线治疗采用FOLFOXIRI联合西妥昔单抗对比FOLFOXIRI联合贝伐珠单抗的前瞻性随机研究, 研究未达主要终点, 西妥昔单抗联合三药在ORR上并未优于贝伐珠单抗联合三药。因此, 目前BRAF V600E突变的晚期肠癌患者一线治疗推荐贝伐珠单抗联合三药方案。随着BEACON^[37]研究结果的公布, BRAF抑制剂联合抗EGFR单抗联合或不联合MEK抑制剂对比化疗联合西妥昔单抗, 研究结果显示, BRAF抑制剂联合抗EGFR抑制剂组OS为9.3个月, 而对照组为5.9个月。基于此双靶治疗获批用于BRAF V600E突变的晚期肠癌的后线治疗。此外, ANCHOR-CRC研究正在探索三种靶向药物联合用于一线治疗BRAF突变晚期结直肠癌的疗效, 而BREAKWATER这项Ⅲ期研究正在探索BRAF抑制剂联合西妥昔单抗±化疗对比单纯化疗一线治疗BRAF V600E突变mCRC的疗效。在今年ASCO会议上还公布了I b/Ⅱ期HERKULES-3研究的更新结果^[38], 该研究评估了口

服ERK抑制剂ERAS-007联合康奈非尼(Encorafenib)和西妥昔单抗(Cetuximab)(EC方案)在EC初治转移性BRAF V600E结直肠癌患者的疗效。ERAS-007无论单独使用或联合EC方案, 在体外和体内模型中均显示出对BRAF V600E突变的结直肠癌的良好活性。在剂量选择阶段, 该研究纳入了EC初治和经治患者, 并确定了ERAS-007剂量方案为100 mg, BID-QW联合EC方案(Encorafenib 300 mg, 每日口服+ Cetuximab 500 mg/m², 每两周一次)。共入组29例患者(EC初治20例)。89.7%的患者报告了ERAS-007相关的治疗相关不良事件(TRAЕ), 其中72.4%的患者为1~2级, 没有患者因TRAЕ而停药, 24.1%的患者因不良事件导致剂量减少, 报告了1例与治疗无关的5级肺栓塞事件。在27例可评估患者中, 确认的ORR率为11.1%, 其中EC初治患者的确认的ORR为15%。疾病控制率(DCR)在所有可评估患者和EC初治患者中分别为70.4%和75%。中位缓解持续事件(mDOR)在所有可评估患者和EC初治患者中分别为12.9个月(4.0~95.9)和13.0个月(4.0~95.9)。整体而言, ERAS-007联合EC显示出可接受的安全性和耐受性, 在EC初治的BRAF V600E CRC患者中, ERAS-007联合EC的客观缓解率与单独EC方案的历史对照组相当, 因此仍然需要探索新的治疗方法以提高疗效。此外, BEACON研究的数据也显示, 抗EGFR单抗联合BRAF抑制剂和MEK抑制剂的三靶治疗方案并未优于双靶治疗, 因此, 目前抗EGFR单抗联合BRAF抑制剂仍然是BRAF V600E突变的结直肠癌后线治疗选择。

HER2阳性结直肠癌患者的需求日益受到关注, 一方面研究表明HER2阳性患者可能对西妥昔单抗耐药, 另一方面随着新药的出现, HER2阳性患者的治疗选择开始丰富起来。从HERACLES^[39]和My-Pathway^[40]研究中, 曲妥珠单抗联合拉帕替尼或者曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗已成为HER2阳性患者治疗失败的后线治疗选择。ADC药物的出现, 基于DENSITY-CRC01的研究^[41], 德曲妥珠单抗成为HER2阳性晚期肠癌患者的新的治疗选择。今年ASCO会议上公布的MOUNTAINEER研究的最终结果^[42], 为HER2阳性转移性结直肠癌后线治疗提供了新的见解。该研究是一项多中心、开放标签、随机的Ⅱ期临床研究, 旨在探索图卡替尼(TUC)和曲妥珠单抗(Tras)联合治疗的有效性和安全性。该研究纳入了全身治疗后进展或不耐受的HER2+且RAS野生型转移性结直肠癌患者。研究共包含3个

队列：队列A接受TUC（300 mg口服，2次/天）+ Tras（8 mg/kg静脉注射，然后6 mg/kg静脉注射，每三周一次）治疗，扩展队列患者以随机4:3的比例分配接受TUC+Tras（队列B）或TUC单药治疗（队列C）。队列C的患者在12周之内没有达到CR/PR则被允许交叉到队列B治疗。中位随访32.4个月（IQR：25.1~46.7）时，共有116名患者接受了至少1次的研究药物治疗（队列A+B：N=86，队列C：N=30）。在队列A+B中，独立评估委员会（BICR）评估的ORR为39.3%（95%CI：28.8~50.5），mDOR为15.2个月（95%CI：8.9~20.5），中位PFS为8.1个月（95%CI：4.2~10.2），中位OS为23.9个月（95%CI：18.7~28.3）。84例患者中有23例（27%）达到长期缓解（Long-term response, LTR，定义为治疗时长超过12个月的CR/PR/SD状态），未发现LTR状态与临床病理特征、HER2表达水平或基因组改变之间的明显关联。队列C的中位DOR尚未达到（95%CI：2.8个月~NE）（交叉治疗N=28），中位OS为21.1个月（95%CI：17.0~NE）。A+B组最常见的≥3级TEAE是高血压（7.0%），导致TUC停药的TEAE发生率为5.8%。队列C中最常见的≥3级TEAE是天门冬氨酸转移酶（AST）升高（10.7%）。在任何队列中均未发生TEAE导致的死亡，也未发现新的安全性信号。此外，研究还针对三种不同HER2检测方法的疗效进行了评估，结果表明组织免疫组织化学/荧光原位杂交（IHC/FISH）、组织下一代测序（NGS）和血液NGS三种检测方法的临床疗效相似。目前正在进行的3期MOUNTAINEER-03试验（NCT05253651）正在评估TUC+Tras+化疗用于HER2+阳性mCRC一线治疗的疗效。

KRAS G12C突变曾被认为是“不能成药”的靶点，但KRAS G12C抑制剂的问世打破了这一局限。KRAS G12C突变在结直肠癌中的发生率约为3%~4%。索托拉西布（Sotorasib）作为全球首个靶向KRAS G12C的抑制剂，为这一患者群体带来了新的治疗希望。既往文献指出，在KRAS G12C突变的转移性结直肠癌患者中，Sotorasib单药治疗达到了中等客观缓解率（9.7%）^[43]。在CodeBreaK 101和KRYSTAL-1研究^[44-45]中观察到抗EGFR治疗与KRAS G12C抑制剂联合使用具有协同机制。近期CodeBreaK 300试验的Ⅲ期数据^[46]进一步加强和证实了Sotorasib联合帕尼单抗治疗的疗效和安全性，该试验表明，在化疗难治性KRAS G12C突变转移性结直肠癌患者中，与标准治疗相比，Sotorasib+帕尼单抗治疗显著延长了无进展生存期。此

外，CodeBreaK 300试验的Sotorasib每日960 mg联合帕尼单抗每2周1次6 mg/kg治疗组报告的客观缓解率为26.4%，中位PFS为5.6个月，与之前Ⅰb期试验的研究结果相似，ORR为30%，中位PFS为5.7个月。今年ASCO会议公布了Ⅲ期CodeBreaK 300研究的OS结果^[47]。研究结果表明Sotorasib 960联合帕尼单抗显示出OS改善趋势，结合PFS和ORR获益的提升，这些结果支持Sotorasib 960联合帕尼单抗作为化疗难治性KRAS G12C突变mCRC患者的潜在的标准治疗。目前有多个KRAS G12C抑制剂正在研发阶段。进展各异，但都显示出一定的潜力和优势。其中，格来雷塞（Adagrasib）和Sotorasib已经进入更高级别的临床试验阶段并取得了一定的疗效数据支持。

4 直肠癌的新辅助治疗和手术

直肠癌的全程新辅助治疗（Total neoadjuvant therapy, TNT）是一种将术后辅助治疗提前至术前进行的治疗模式，旨在通过早期的全身治疗以消除肿瘤微转移灶，并提高患者治疗依从性。在局部晚期直肠癌（LARC）的治疗中，TNT模式的应用日益广泛，并且逐渐被越来越多的临床医生视为首选甚至可能成为标准治疗方案。TNT模式还包括两种不同的治疗策略：一种是先行化疗诱导，然后序贯放疗加化疗的“诱导TNT模式”；另一种是以放疗先行，然后巩固化疗的“巩固TNT模式”。RAPIDO^[48]和PRODIGE 23^[49]两个研究的结果支持了TNT模式能够改善局部进展期直肠癌患者的无病生存期（DFS）。在OPRA研究^[50]中进一步展示了TNT模式的潜力，特别是在选择性非手术管理（NOM）方面，对于临床反应良好的Ⅱ或Ⅲ期LARC患者，采用TNT模式进行诱导化疗和同步放化疗，达到完全或近完全缓解的患者可以避免不必要的手术。这不仅提升了患者的生活质量，还缩短了回肠造口逆转所需的时间。即使新辅助放化疗和手术是LARC患者的常规治疗，但远处转移仍是LARC患者的常见问题。今年ASCO公布的TNTCRT研究^[51]，是一项多中心、随机、开放标签的Ⅲ期临床试验，比较了局部晚期直肠癌高风险因素患者接受TNT与标准新辅助放化疗（NCRT）的疗效，该研究表明，TNT方案在提高疗效的同时，并未增加患者的治疗风险。对于具有高风险因素的LARC患者，与标准新辅助同步放化疗相比，使用长疗程放疗（LCRT）结合CAPOX方案的TNT显著提高了无病生存期、无转移生存期和病理学完全缓解率，且安

全性良好。这些研究结果进一步证实了TNT模式在直肠癌新辅助治疗的地位和价值。

5 结语

在2024年ASCO年会上公布的研究成果，不仅为结直肠癌治疗领域带来了新视角，同时也推动了结直肠癌治疗向精准医疗时代迈进，为未来的治疗策略提供了重要的科学依据。

利益冲突声明：

所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献：

- [1] Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, *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(18_suppl): LBA3.
- [2] 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.
- [3] Andre T, Shiu KK, Kim TW, *et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 Study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(18_suppl): LBA4.
- [4] Overman MJ, McDermott R, Leach JL, *et al.* Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9): 1182-1191.
- [5] Abelson JS, Michelassi F, Sun T, *et al.* Simultaneous Resection for Synchronous Colorectal Liver Metastasis: the New Standard of Care?[J]. *J Gastrointest Surg*, 2017, 21(6): 975-982.
- [6] Joo JH, Park JH, Kim JC, *et al.* Local Control Outcomes Using Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases From Colorectal Cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 99(4): 876-883.
- [7] Camacho JC, Petre EN, Sofocleous CT. Thermal Ablation of Metastatic Colon Cancer to the Liver[J]. *Semin Intervent Radiol*, 2019, 36(4): 310-318.
- [8] Van Cutsem E, Nordlinger B, Cervantes A, *et al.* Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment[J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(Suppl 5): v93-v97.
- [9] Adam R, Piedvache C, Chiche L, *et al.* Chemotherapy and liver transplantation versus chemotherapy alone in patients with definitively unresectable colorectal liver metastases: A prospective multicentric randomized trial (TRANSMET)[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): 3500.
- [10] Hammill CW, Billingsley KG, Cassera MA, *et al.* Outcome after laparoscopic radiofrequency ablation of technically resectable colorectal liver metastases[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(7): 1947-1954.
- [11] Ceppa EP, Collings AT, Abdalla M, *et al.* SAGES/AHPBA guidelines for the use of microwave and radiofrequency liver ablation for the surgical treatment of hepatocellular carcinoma or colorectal liver metastases less than 5 cm[J]. *Surg Endosc*, 2023, 37(12): 8991-9000.
- [12] Abdalla M, Collings AT, Dirks R, *et al.* Surgical approach to microwave and radiofrequency liver ablation for hepatocellular carcinoma and colorectal liver metastases less than 5 cm: a systematic review and meta-analysis[J]. *Surg Endosc*, 2023, 37(5): 3340-3353.
- [13] Meijerink MR, van der Lei S, Dijkstra M, *et al.* Surgery versus thermal ablation for small-size colorectal liver metastases (COLLISION): An international, multicenter, phase III randomized controlled trial[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(17_suppl): LBA3501.
- [14] Gootjes EC, Adhin AA, Bakkerus L, *et al.* Primary outcome analysis of the ORCHESTRA trial: A randomized phase III trial of additional tumor debulking to first-line palliative systemic therapy for patients with multiorgan metastatic colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(17_suppl): LBA3502.
- [15] Lenz HJ, Lonardi S, Elez E, *et al.* Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Expanded efficacy analysis from CheckMate 8HW[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): 3503.
- [16] Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, *et al.* Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers[J]. *Nat Med*, 2020, 26(4): 566-576.
- [17] Chalabi M, Verschoor YL, Tan PB, *et al.* Neoadjuvant Immunotherapy in Locally Advanced Mismatch Repair-Deficient Colon Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(21): 1949-1958.
- [18] Verschoor YL, van den Berg J, Balduzzi S, *et al.* LBA31 Neoadjuvant nivolumab plus relatlimab(anti-LAG3) in locally advanced MMR-deficient colon cancers: The NICHE-3 study[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(suppl_2): S1270.
- [19] Xu RH, Wang F, Chen G, *et al.* Neoadjuvant treatment of IBI310 (anti-CTLA-4 antibody) plus sintilimab (anti-PD-1 antibody) in patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient colorectal cancer: Results from a randomized, open-labeled, phase I b study[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): 3505.
- [20] Cercek A, Sinopoli JC, Shia J, *et al.* Durable complete responses to PD-1 blockade alone in mismatch repair deficient locally advanced rectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(17_suppl): LBA3512.
- [21] Hu H, Kang L, Zhang J, *et al.* Neoadjuvant PD-1 blockade with toripalimab, with or without celecoxib, in mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high, locally advanced, colorectal cancer (PICC): a single-centre, parallel-group, non-comparative, randomised, phase 2 trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(1): 38-48.
- [22] Chen G, Jin Y, Guan WL, *et al.* Neoadjuvant PD-1 blockade with sintilimab in mismatch-repair deficient, locally advanced rectal cancer: an open-label, single-centre phase 2 study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(5): 422-431.
- [23] Shiu KK, Jiang YR, Saunders M, *et al.* NEOPRISM-CRC: Neoadjuvant pembrolizumab stratified to tumour mutation burden for high risk stage 2 or stage 3 deficient-MMR/MSI-high colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(17_suppl): LBA3504.
- [24] Simkens LH, van Tinteren H, May A, *et al.* Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group[J]. *Lancet*, 2015, 385(9980): 1843-1852.
- [25] Hegewisch-Becker S, Graeven U, Lerchenmüller CA, *et al.* Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207): a randomised, non-inferiority, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(13): 1355-1369.
- [26] Pietrantonio F, Morano F, Corallo S, *et al.* Maintenance Therapy

- With Panitumumab Alone vs Panitumumab Plus Fluorouracil-Leucovorin in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(9): 1268-1275.
- [27] Aranda E, García-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.
- [28] Wasan H, Meade AM, Adams R, *et al*. Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): a randomised phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(6): 631-639.
- [29] Modest DP, Karthaus M, Fruehauf S, *et al*. Panitumumab Plus Fluorouracil and Folinic Acid Versus Fluorouracil and Folinic Acid Alone as Maintenance Therapy in RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized PANAMA Trial (AIO KRK 0212)[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(1): 72-82.
- [30] Raimondi A, Morano F, Trarbach T, *et al*. SO-21 Optimal maintenance treatment strategy following an anti-EGFR-based first-line induction therapy in patients with RAS wild type metastatic colorectal cancer: An individual patient data pooled analysis of clinical trials[J]. *Ann Oncol*, 2022, 33(suppl 4): S366.
- [31] Modest DP, Karthaus M, Fruehauf S, *et al*. FU/FA maintenance therapy with or without panitumumab (pmab) in RAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC) (PanaMa, AIO KRK 0212): Updated efficacy analyses[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): 3506.
- [32] Watanabe J, Muro K, Shitara K, *et al*. Panitumumab vs Bevacizumab Added to Standard First-line Chemotherapy and Overall Survival Among Patients With RAS Wild-type, Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2023, 329(15): 1271-1282.
- [33] Hiroyuki Uetake, Riu Yamashita, Kohei Shitara, *et al*. Acquired gene alteration patterns and post-progression survival: PARADIGM study analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): 3507.
- [34] Prasanna T, Wong R, Price T, *et al*. Metastectomy and BRAF mutation; an analysis of survival outcome in metastatic colorectal cancer[J]. *Curr Probl Cancer*, 2021, 45(1): 100637.
- [35] 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.
- [36] Stintzing S, Heinrich K, Tougeron D, *et al*. FOLFOXIRI Plus Cetuximab or Bevacizumab as First-Line Treatment of BRAF^{V600E}-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized Phase II FIRE-4.5 (AIO KRK0116) Study[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(25): 4143-4153.
- [37] Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, *et al*. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(17): 1632-1643.
- [38] Parikh AR, Chiorean EG, Atreya CE, *et al*. Updated results from ERAS-007 plus encorafenib and cetuximab (EC) in patients (pts) with EC-naïve metastatic BRAF V600E colorectal cancer (CRC) in the phase 1b/2 HERKULES-3 study[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): 3517.
- [39] Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, *et al*. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(6): 738-746.
- [40] Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, *et al*. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study[J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(4): 518-530.
- [41] Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, *et al*. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(6): 779-789.
- [42] Strickler JH, Cercek A, Siena S, *et al*. Final results of a phase 2 study of tucatinib and trastuzumab for HER2-positive mCRC (MOUNTAINEER)[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(16_suppl): 3509.
- [43] Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, *et al*. KRAS(G12C) Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(13): 1207-1217.
- [44] Hong DS, Kuboki Y, Strickler JH, *et al*. Sotorasib(Soto) plus panitumumab(Pmab) and FOLFIRI for previously treated KRAS G12C-mutated metastatic colorectal cancer(mCRC): CodeBreak 101 phase I b safety and efficacy[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(16_suppl): 3513.
- [45] Fakih MG, Salvatore L, Esaki T, *et al*. Sotorasib plus Panitumumab in Refractory Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(23): 2125-2139.
- [46] Pietrantonio F, Salvatore L, Esaki T, *et al*. Sotorasib plus panitumumab versus standard-of-care for chemorefractory KRAS G12C-mutated metastatic colorectal cancer (mCRC): CodeBreak 300 phase III study[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34: S1266.
- [47] Fakih M, Salvatore L, Esaki T, *et al*. Overall survival (OS) of phase 3 CodeBreak 300 study of sotorasib plus panitumumab (soto+pani) versus investigator's choice of therapy for KRAS G12C-mutated metastatic colorectal cancer (mCRC)[J]. 2024, 42(17_suppl): LBA3510.
- [48] Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, *et al*. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(1): 29-42.
- [49] Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, *et al*. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(5): 702-715.
- [50] Verheij FS, Omer DM, Williams H, *et al*. Long-Term Results of Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy: The Randomized Phase II OPRA Trial[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(5): 500-506.
- [51] Wang X, Liu P, Xiao Y, *et al*. Total neoadjuvant treatment with long-course radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in local advanced rectal cancer with high risk factors (TNTCRT): A multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2024, 42(17_suppl): LBA3511.

[编辑: 刘红武; 校对: 尤婷婷]

作者贡献:

苟苗苗: 课题设计, 文献收集与整理, 论文撰写

王治宽: 文献收集与整理

戴广海: 论文审改