2019年胃肠恶性肿瘤研究进展

董秋美， 马 冬

（广东省人民医院肿瘤中心胃肠肿瘤内科、广东省医学科学院，广州 510080）

[关键词] 胃癌；结直肠癌；研究进展；临床试验
[中图分类号] R735.2; R735.3
[文献标识码] A
DOI：10.12019/j.issn.1671-5144.2020.01.007

2019 Clinical Research Advances in Gastrointestinal Cancer // DONG Qiu-mei, MA Dong

Key words: gastric cancer; colorectal cancer; research advance; clinical trial

Authors' address: Gastrointestinal Oncology, Cancer Center, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China

2019年胃肠恶性肿瘤进展较多，综述如下。

胃癌D2根治术后S-1 vs. S-1+奥沙利铂（SOX）方案辅助化疗可达到和术后辅助放化疗同样的疗效。多西他赛+奥沙利铂+S-1（DOS）方案和SOX方案的新辅助治疗可为局部晚期胃癌带来无疾病进展生存期（progression-free survival，PFS）的获益。晚期胃癌的一线免疫治疗，Ⅰ期和Ⅱ期研究数据令人兴奋；Ⅲ期研究结果则喜忧参半。晚期胃癌一线化疗的研究提供了新的可选方案及老年体弱患者减量化疗的依据。

转移性结直肠癌中预后更差群体三药联合靶向的初始强烈治疗将带来生存获益。在微卫星稳定（microsatellite stability，MSS）型晚期结直肠癌的免疫治疗中，多种免疫联合的小样本研究取得一定的效果。三靶联合精准治疗为BRAF突变的转移性结直肠癌带来明显的生存获益。ctDNA的检测对于早期结直肠癌术后复发的预测、辅助化疗疗程的决策起到重要的作用。

[作者简介] 董秋美（1973-），女，哈尔滨人，医学博士，副主任医师，主要研究方向为消化道恶性肿瘤的诊治。
[通讯作者] 马冬，Tel：020-83827812；E-mail：dr_madong@163.com

1 胃癌D2根治术后淋巴结阳性患者术后辅助放化疗的研究

关于胃癌D2根治术后辅助放化疗能否提高生存一直存在有争议。ARTIST2[1]是一项Ⅲ期临床研究，评估SOX vs. S-1+奥沙利铂+放疗（SOXRT）用于D2切除术后Ⅱ/Ⅲ期淋巴结阳性胃癌辅助治疗的疗效。该研究结果显示，SOX和SOXRT组的3年无病生存率（disease-free suvival，DFS）显著优于对照组（S-1），分别为：78%、73%和64%。SOX组和SOXRT组的DFS无显著差异。

2 局部进展期胃癌围手术期治疗的研究

为探索新辅助治疗在局部进展期胃癌的价值，寻找最佳的治疗模式及方案，韩国和中国学者分别设计了PRODIGY研究[2]和RESOLVE研究[3]，并且在今年的欧洲肿瘤内科学会（European Society of Medical Oncology，ESMO）年会上报道了研究结果。PRODIGY研究探索新辅助化疗（DOS）联合手术及辅助S-1对比手术+辅助S-1治疗可切除进展期胃癌的Ⅲ期随机研究。该研究结论认为：DOS术前新辅助化疗序贯手术及S1辅助化疗可明显延长局部进展期胃癌术后患者3年PFS（66.3% vs. 60.2%）。来自中国的RESOLVE研究旨在比较D2根治术后使用卡培他滨+奥沙利铂（XELOX）或SOX辅助化疗与围手术期使用SOX的疗效和安全性，结果证实术前新辅助SOX化疗较术后XELOX可以提高局部进展期胃癌患者3年DFS（62.2% vs. 54.7%）；术后辅助化疗中，SOX非劣于XELOX方案。这两项关于围手术期化疗的研究结论相似，将改变局部晚期胃癌的治疗模式，术后SOX辅助化疗可能成为XELOX之外的另一个选择。

3 晚期胃癌一线免疫治疗新进展

免疫治疗在晚期胃癌已获批用于三线及后线

治疗，尽管二线对比紫杉醇是失败的结果，免疫治疗在晚期胃癌一线的探索从未止步。KEYNOTE 062[4]是今年美国临床肿瘤学会（American Society of Clinical Oncology，ASCO）的一项重磅研究，旨在探讨帕博利珠单药或联合化疗一线治疗局部晚期不可切除或转移性胃/胃食管结合部腺癌疗效的Ⅲ期临床研究。该研究结果发现作为进展期胃癌的一线治疗方案，在联合阳性分数（combined positive score，CPS）≥1患者中帕博利珠单抗不劣于单纯化疗，而在CPS≥10的患者中帕博利珠单抗优于化疗并且可显著改善患者总生存期（overall survival，OS），在小部分高微卫星不稳定性（microsatellite instability high，MSI-H）患者中，帕博利珠单抗临床疗效显著增强。然而，帕博利珠单抗联合化疗组并不优于单纯化疗。同时帕博利珠单抗同化疗相比更具安全性。

相比于KEYNOTE 062的研究，Ⅰ~Ⅱ期的临床研究结果更加令人振奋。来自中国的学者报道了两项在HER2阴性晚期胃癌的研究。一项信迪利单抗联合XELOX一线治疗胃及胃食管交界腺癌的Ⅰb期研究[5]，研究结果显示信迪利单抗联合XELOX方案的客观缓解率（objective response rate，ORR）为85%，疾病控制率（disease control rate，DCR）达100%，中位缓解持续时间（duration of response，DOR）及PFS均未达到，安全性可耐受。另一项卡瑞珠单抗联合奥沙利铂+卡培他滨（CAPOX）一线治疗胃及胃食管交界腺癌的Ⅱ期研究[6]，结果显示ORR为65%，DCR为98%，中位PFS及DOR未达到，不良反应可控。

目前对于HER2阳性进展期胃与胃食管腺癌一线标准治疗为曲妥珠单抗联合5-氟尿嘧啶+顺铂（FP）方案化疗，OS可达到13.8个月，ORR达到47%。2019年ASCO年会报告了一项研究者发起的单中心Ⅱ期临床研究[7]，结果发现在HER2阳性晚期胃癌患者中，曲妥珠单抗+CAPOX方案的基础上联合帕博利珠单抗，中位PFS达11.3个月，ORR达87%，循环肿瘤DNA分析显示ERBB2扩增人群中位PFS明显优于无扩增人群（14.8个月 vs. 7.9个月），ERBB2状态可能成为预测靶向联合免疫治疗的预测指标。

4 晚期胃癌一线化疗的研究

徐瑞华教授牵头的一项Ⅲ期临床研究[8]，评估了SOX对比S-1+顺铂（SP）一线治疗晚期弥漫型或混合型胃腺癌/胃食管连接腺癌患者的疗效。结果显示与SP组相比，SOX组的OS、PFS、至治疗失败时间（time to treatment failure，TTF）均得到改善。GO2是一项Ⅲ期临床研究[9]，旨在寻找XELOX用于老年胃食管癌的最佳剂量。研究设计了三个剂量：A组（奥沙利铂130 mg/m^2 d1，卡培他滨625 mg/m^2 bid d1~21，q21d），B组（A组剂量的80%）和C组（A组剂量的60%）。结果显示，B组 vs. A组、C组 vs. A组显示了PFS非劣效性，C组患者有更低的毒性和更好的预后。这两项Ⅲ期研究为晚期胃癌一线治疗提供新的选择，对于高龄、PS评分差的患者的减量化疗提供了理论依据。

5 转移性结直肠癌一线强烈治疗对比标准治疗

意大利TRIBE研究已经证明一线氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂+伊立替康（FOLFOXIRI）+贝伐珠单抗（Bev）较氟尿嘧啶+亚叶酸钙+伊立替康（FOLFIRI）+Bev能明显延长PFS和OS，并被写入多个权威指南，但是临床上对该策略尚有争议。今年报道的两项转移性结直肠癌（metastatic colorectal cancer，mCRC）一线三药联合靶向的研究再次夯实了TRIBE的结论。VISNU-1研究[10]认为：在基线时血液循环肿瘤细胞≥3个的mCRC患者中，一线接受FOLFOXIRI+Bev方案治疗患者的PFS改善有统计学意义，OS和ORR的改善表现出获益趋势。TRIBE2研究[11]认为和经典的两药方案+Bev一二线序贯治疗策略对比，一线FOLFOXIRI+Bev进展后二线再次引入的模式，能显著延长PFS和OS，尽管整组患者群体的预后不良因素较多，但总生存仍然达到27.6个月。此外，2019年ASCO报道了VOLFI试验的最终结果[12]：mFOLFOXIRI方案中增加帕尼单抗（Pmab）显著改善了mCRC的ORR和转移瘤的二次切除率，并且三药联合Pmab组的OS显示出优于单纯化疗组的趋势。

6 免疫治疗在MSS结直肠癌的研究进展

研究证实MSI-H基因型是结直肠癌免疫治疗的优势人群，而对于绝大多数MSS的结直肠癌患者，免疫治疗一直是困境重重，屡战屡败。2019年针对MSS的结直肠癌的免疫治疗有多项更新的研究和报道。

REGONIVO研究[13]探索抗血管生成的酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI）瑞戈非

尼联合Nivolumab在MSS晚期结直肠癌和胃癌末线治疗的疗效，结果发现总体ORR为40%，胃癌组的ORR为44%，MSS结直肠癌ORR为33%。中位PFS为6.3个月，结直肠癌和胃癌分别为6.3个月和5.8个月。CO.26研究[14]评估了双重免疫抑制（PD-L1单抗Durvalumab联合CTLA-4单抗Tremelimumab，D+T）对比最佳支持治疗（best supportive care，BSC）是否可改善mCRC患者生存。结果显示：D+T组显著延长了mCRC患者的OS（6.6个月 vs. 4.1个月）。在MSS的患者中，高肿瘤突变负荷的患者可从D+T治疗中获益。

7 针对BRAF突变的mCRC研究

研究证实携带BRAF突变的mCRC总体预后较差，OS大约4~6个月，并且不能从抗BRAF抑制剂单药的治疗中获益。BEACON是一项开放的、Ⅲ期临床研究[15]，入组了携带BRAF V600E突变的至少经过一线治疗进展的mCRC患者665例，患者随机入组三药组（BRAF抑制剂Encorafenib，MERK抑制剂Binimetinib联合西妥昔单抗），双药组（Encorafenib联合西妥昔单抗）或对照组（伊立替康或FOLFIRI联合西妥昔单抗）。结果发现三药方案对*BRAF*突变的mCRC较标准的化疗靶向联合方案明显延长OS（9.0个月 vs. 5.4个月）并且提高有效率。该研究是首个结直肠癌真正基于驱动基因、完全免除化疗的靶向药物联合用于治疗mCRC的Ⅲ期随机对照试验并且取得了很好的疗效，开创了BRAF突变mCRC的三靶联合精准治疗时代，为mCRC少见并且预后差的BRAF突变患者的治疗提供了新的有效的靶向联合方案。

8 循环肿瘤DNA检测的预测价值

法国IDEA研究[16]发现术后循环肿瘤DNA（circulating tumor DNA，ctDNA）阳性患者预后明显差于ctDNA阴性患者（2年DFS 64.12% vs. 82.39%），远超过所有常规临床因素，并且高危ctDNA阳性组能明显从术后6个月辅助治疗中获益。另一项研究[17]发现术后ctDNA的监测具有强烈预后预测价值，能预测辅助化疗后的早期复发。这两项研究证实ctDNA的检测对术后辅助化疗时程的决策及预测早期结直肠癌患者的复发风险具有重要的作用，ctDNA的检测将更加精准的指导临床实践。

［参 考 文 献］

[1] PARK S H, ZANG D Y, HAN B, et al. ARTIST 2: Interim results of a phase Ⅲ trial involving adjuvant chemotherapy and/or chemoradiotherapy after D2 - gastrectomy in stage Ⅱ/Ⅲ gastric cancer (GC)[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(Suppl 15): Abstr 4001.

[2] KANG Y K, YOOK J H, PARK Y K, et al. Phase Ⅲ randomized study of neoadjuvant chemotherapy (CT) with Docetaxel (D), Oxaliplatin (O) and S-1 (S) (DOS) followed by surgery and adjuvant S-1, vs surgery and adjuvant S-1, for resectable advanced gastric cancer (GC) (PRODIGY)[J]. Ann Oncol, 2019, 30(Suppl 5): Abstr LBA41.

[3] JI J, SHEN L, LI Z, et al. Perioperative chemotherapy of Oxaliplatin combined with S-1 (SOX) versus postoperative chemotherapy of SOX or Oxaliplatin with Capecitabine (XELOX) in locally advanced gastric adenocarcinoma with D2 gastrectomy: A randomized phase Ⅲ trial (RESOLVE trial)[J]. Ann Oncol, 2019, 30(Suppl 5): Abstr LBA42.

[4] TABERNERO J, van CUTSEM E, BANG Y J, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: The phase 3 KEYNOTE-062 study[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(Suppl 18): Abstr LBA4007.

[5] XU N, SHEN L, JIANG H, et al. Efficacy and safety of Sintilimab in combination with XELOX in first-line gastric or gastroesophageal junction carcinoma (GC/GEJC)[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(Suppl 15): Abstr 4042.

[6] SHEN L, PENG Z, ZHANG Y Q, et al. Camrelizumab combined with Capecitabine and Oxaliplatin followed by Camrelizumab and Apatinib as first-line therapy for advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: Updated results from a multi- center, open label phase Ⅱ trial[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(Suppl 15): Abstr 4031.

[7] JANJIGIAN Y Y, CHOU J F, SIMMONS M, et al. First-line Pembrolizumab (P), Trastuzumab (T), Capecitabine (C) and Oxaliplatin (O) in HER2 - positive metastatic esophagogastric adenocarcinoma[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(Suppl 4): Abstr 4011.

[8] XU R H, WANG Z Q, SHEN L, et al. S-1 plus Oxaliplatin versus S-1 plus Cisplatin as first-line treatment for advanced diffuse - type or mixed - type gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma: A randomized, phase 3 trial[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(Suppl 15): Abstr 4017.

[9] HALL P S, SWINSON D, WATERS J S, et al.Optimizing chemotherapy for frail and elderly patients (pts) with advanced gastroesophageal cancer (aGOAC): The GO2 phase Ⅲ trial[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(Suppl 15): Abstr 4006.

[10] SASTRE J, VIEITEZ J M, GOMEZ-ESPAÑA M A, et al. Randomized phase Ⅲ study comparing FOLFOX + Bevacizumab versus Folfoxiri + Bevacizumab (BEV) as 1st line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with ≥3

（下转第42页）

[参 考 文 献]

[1] WANG Z, HUANG C, YANG J J, et al. A randomised phase Ⅱ clinical trial of nab-Paclitaxel and Carboplatin compared with Gemcitabine and Carboplatin as first-line therapy in advanced squamous cell lung carcinoma (C-TONG1002)[J]. Eur J Cancer, 2019, 109:183-191.

[2] THATCHER N, HIRSCH F R, LUFT A V, et al. Necitumumab plus Gemcitabine and Cisplatin versus Gemcitabine and Cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage Ⅳ squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): An open-label, randomised, controlled phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(7): 763-774.

[3] PAZ-ARES L, LUFT A, VICENTE D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 379(21):2040-2051.

[4] MAZIERES J, KOWALSKI D, LUFT A, et al. Health-related quality of life with Carboplatin-Paclitaxel or nab-Paclitaxel with or without Pembrolizumab in patients with metastatic squamous non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2019: JCO1901348. [Epub ahead of print]

[5] RECK M, RODRÍGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2016, 375(19): 1823-1833.

[6] RECK M, RODRÍGUEZ-ABREU D, ROBINSON A G, et al. Updated analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab versus platinum-based chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer with PD-L1 tumor proportion score of 50% or greater[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(7):537-546.

[7] HALMOS B, LUFT A, MAJEM M, et al. MA10.08 Choice of Taxane and outcomes in the KEYNOTE-407 study of Pembrolizumab plus chemotherapy for metastatic squamous NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2018, 13(10):Abstr S391.

[8] INSINGA R P, VANNESS D J, FELICIANO J L, et al. Cost-effectiveness of Pembrolizumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy and Pembrolizumab monotherapy in the first-line treatment of squamous non-small-cell lung cancer in the US[J]. Curr Med Res Opin, 2019, 35(7):1241-1256.

[9] JOTTE R M, CAPPUZZO F, VYNNYCHENKO I, et al. IMpower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase Ⅲ study of Atezolizumab + Carboplatin + Paclitaxel or nab-Paclitaxel vs Carboplatin + nab-Paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(Suppl 18):LBA9000.

[10] ZHANG Y, ZHOU H, ZHANG L. Which is the optimal immunotherapy for advanced squamous non-small-cell lung cancer in combination with chemotherapy: Anti-PD-1 or anti-PD-L1?[J]. J Immunother Cancer, 2018,6(1):135.

[11] GOVINDAN R, SZCZESNA A, AHN M J, et al. Phase Ⅲ trial of Ipilimumab combined with Paclitaxel and Carboplatin in advanced squamous non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2017,35(30):3449-3457.

[收稿日期] 2019-12-30

(上接第34页)

baseline circulating tumor cells (bCTCs)[J]. J Clin Oncol, 2019,37(Suppl 15):Abstr 3507.

[11] CREMOLINI C, ANTONIOTTI C, LONARDI S, et al. Updated results of TRIBE2, a phase Ⅲ, randomized strategy study by GONO in the first- and second-line treatment of unresectable mCRC[J]. J Clin Oncol, 2019,37(Suppl 15):Abstr 3508.

[12] GEISSLER M, RIERA-KNORRENSCHILD J, MARTENS U M, et al. Final results and OS of the randomized phase Ⅱ VOLFI trial (AIO-KRK0109): mFOLFOXIRI + Panitumumab versus FOLFOXIRI as first-line treatment in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC)[J]. J Clin Oncol, 2019,37(Suppl 15):Abstr 3511.

[13] FUKUOKA S, HARA H, TAKAHASHI N, et al. Regorafenib plus Nivolumab in patients with advanced gastric (GC) or colorectal cancer (CRC): An open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial (REGONIVO, EPOC1603)[J]. J Clin Oncol, 2019,37(Suppl 15):Abstr 2522.

[14] CHEN E X, JONKER D J, LOREE J M, et al. CCTG CO.26: Updated analysis and impact of plasma-detected microsatellite stability (MSS) and tumor mutation burden (TMB) in a phase Ⅱ trial of Durvalumab (D) plus Tremelimumab (T) and best supportive care (BSC) versus BSC alone in patients (pts) with refractory metastatic colorectal carcinoma (rmCRC)[J]. J Clin Oncol, 2019,37(Suppl 15):Abstr 3512.

[15] 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.

[16] TAIEB J, TALY V, VERNEREY D, et al. Analysis of circulating tumour DNA (ctDNA) from patients enrolled in the IDEA-FRANCE phase Ⅲ trial: Prognostic and predictive value for adjuvant treatment duration[J]. Ann Oncol, 2019, 30(Suppl 5):Abstr LBA30_PR.

[17] TARAZONA N, GIMENO-VALIENTE F, GAMBARDELLA V, et al. Mutation tracking in circulating tumour DNA (ctDNA) detects minimal residual disease (MRD) in patients with localized colorectal cancer (CRC) and identifies those at high risk of recurrence regardless of stage, lack of CDX2 expression and CMS subtype[J]. Ann Oncol, 2019,30(Suppl 5):Abstr 5220.

[收稿日期] 2020-01-12