

·述评·

回眸2018——聚焦结直肠癌研究领域

蔡建 王磊

中山大学附属第六医院结直肠外科, 广州 510655

通信作者:王磊, Email:wang19@mail.sysu.edu.cn, 电话:020-38254052



扫码阅读电子版



王磊

【摘要】 结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一,在我国其发病率和死亡率均逐年上升。2018年,结直肠癌研究领域在肿瘤的筛查和治疗方面均有进展,主要体现在:(1)筛查:我国首次将多靶点粪便基因检测作为推荐的筛查技术写入专家共识;肠镜做为肠癌筛查的核心技术,其对于右侧肠癌的筛查

意义也得到进一步的支持,伴随着人工智能技术在肠镜检查中的应用,其筛查的效率和准确度都将大大提高;以循环肿瘤细胞为代表的新的筛查技术和以分子遗传学为基础的个体化筛查方案是未来发展的方向。(2)治疗方面:手术作为结直肠癌治疗的核心,从技术角度来说已经相当成熟,传统腹腔镜手术已经成为结直肠癌手术优先选择,无论开放手术、机器人手术、单孔腹腔镜手术,均未发现优于多孔腹腔镜手术。外科学家的研究重心是精准地选择手术方式和保护并改善功能,比如为了减少新辅助放疗后直肠癌手术患者的并发症和改善生活质量,笔者团队提出的“天河术”等。化疗作为结直肠癌治疗的基础,在多方面都展现了良好的效果,对于局限于腹膜转移的结直肠癌,在高质量的肿瘤减灭术后,全身系统的化疗更为重要;而在此基础上,腹腔热灌注化疗并未带来明显的生存获益,反而增加了术后并发症的风险。FOLFOX方案(奥沙利铂、氟尿嘧啶)化疗达到了与新辅助放疗相似的3年无病生存率(DFS),对放疗的临床价值提出了挑战。虽然多项研究证实,全程新辅助化疗(TNT)可以提高结直肠癌患者的病理完全缓解率(pCR)和DFS,但化疗也并不能一味地向扩大化发展,如何综合患者临床特征和分子生物学标记物筛选出需要化疗的高危人群,以及根据患者基因特征个体化用药,也是目前的研究热点。免疫治疗作为肿瘤学的颠覆者正在改变结直肠癌诊疗的各个方面:为了适应免疫治疗,重新修订了实体肿瘤疗效评估标准——iRECIST,免疫评分也有望重新定义肿瘤临床分期体系,无论是针对晚期肿瘤的CheckMate-142研究和早期肿瘤新辅助治疗的NCT03026140研究,都取得了喜人的结果。虽然靶向表皮生长因子受体和血管内皮生长因子的治疗未看到明显的新进

展,但是新的靶向药物如Eltanexor(ETLA、KPT-8602)和cobimetinib(MEK抑制剂)已经在临床研究中观察到了很好的疗效。根据患者肿瘤相关信号通路检测结果,跨指南选择靶向药物治疗也是研究的方向。虽然IWW研究结果给“等待-观察”策略不小的打击,但随着TNT方案的探索、更精确的影像学疗效评估以及免疫治疗的应用,“等待-观察”策略也将会重新受到重视。近年来我们看到了人工智能技术的蓬勃发展,虽然在医学领域还处于探索阶段,但必将在未来重塑结直肠癌诊疗的各个环节,引领研究的方向。

【关键词】 结直肠肿瘤; 筛查; 手术; 化疗; 免疫治疗; 靶向药物; 人工智能

基金项目:科技部支撑计划[结直肠重大疾病关键诊疗技术研究(2014BAI09B06)];国家自然科学基金[TGF- β 调控VEGF介导血管新生平衡紊乱在慢性放射性肠炎纤维化中的作用及其分子(81573078)]

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.002

Looking back 2018—focused on colorectal cancer

Cai Jian, Wang Lei

Department of Colorectal Surgery, the Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China

Corresponding author: Wang Lei, Email:wang19@mail.sysu.edu.cn, Tel:020-38254052

【Abstract】 Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors, and its incidence and mortality are increasing year by year in China. In 2018, for the first time, the FIT-DNA test was written into the expert consensus as the recommended screening technology in China. As the core technology of colorectal cancer screening, colonoscopy for right colon cancer is further supported. With the application of artificial intelligence technology in colonoscopy, the efficiency and accuracy of screening will be greatly improved. New screening technologies represented by circulating tumor cell (CTC) and individualized screening programs based on molecular genetics are future directions. As the core of colorectal cancer treatment, surgery has become quite mature. Traditional laparoscopic surgery has become an optimal choice for colorectal cancer surgery. Open surgery,

robotic surgery and single-incision laparoscopic surgery have not been found superior to multiport laparoscopic surgery. The focus of surgical research is to precisely select surgical methods, and to protect normal physiological function of patients. For example, in order to reduce complications and improve quality of life in patients undergoing rectal cancer surgery after neoadjuvant radiotherapy, the “Tianhe surgery” was invented by the authors’ team. Chemotherapy as the basis of colorectal cancer treatment has shown good results in many aspects: The PRODIGE - 7 trial has confirmed that systemic chemotherapy is more important for colorectal peritoneal metastasis after high quality cytoreductive surgery (CRS). While the addition of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with oxaliplatin does not result in the better overall survival (OS), but increases the risk of postoperative complications. The FOWARC study has found that the FOLFOX regimen (oxaliplatin and fluorouracil) achieved a 3-year disease-free survival (DFS) rate similar to that of neoadjuvant chemoradiotherapy, challenging the clinical value of radiotherapy. Although several studies have confirmed that total neoadjuvant therapy (TNT) can improve pathological complete response (pCR) rate and DFS of patients with colorectal cancer, we do not recommend unrestricted expansion of chemotherapy. How to combine the clinical characteristics and molecular biological markers to select high-risk groups for chemotherapy, and how to use personalized medicine according to the genetic characteristics of patients, are also hot spots of current research. Immunotherapy is a game-changer in all aspects of colorectal cancer. In order to adapt to the immune therapy, the efficacy evaluation standard of solid tumors (iRECIST) has been revised. Immune score could redefine tumor clinical staging system. Both the Checkmate-142 study for advanced tumors and the NCT03026140 study on neoadjuvant treatment for early tumors showed promising results. Although no significant progress has been seen in the EGFR-targeted therapy and VEGFR-targeted therapy, new targeted drugs such as Eltanexor (ETLA, kpt - 8602) and cobimetinib (MEK inhibitor) have been found to be effective in clinical studies. According to the detection results of tumor-related signaling pathways in patients, cross-guidance selection of targeted drug therapy is also the direction of research. Although the IWWD research results give a big blow to the “watch and wait” strategy, with the exploration of TNT plan, more accurate imaging efficacy evaluation and the application of immunotherapy, the “watch and wait” strategy will also receive new attention. In recent years, we have seen the rapid development of artificial intelligence technology. Although it is still in the exploratory stage in the field of medicine, it will

certainly reshape all aspects of colorectal cancer diagnosis and treatment in the future, leading the research direction.

【Key words】 Colorectal neoplasms; Screening; Surgery; Chemotherapy; Immunotherapy; Targeted drugs; Artificial intelligence

Fund program: Support Plan of the Ministry of Science and Technology: Research on Key Diagnosis and Treatment Technologies for Major Colorectal Diseases (2014BAI09B06); National Natural Science Foundation of China: The Role of TGF-beta and its Molecules in the Regulation of VEGF-mediated Angiogenesis Balance Disorder in Chronic Radioactive Enteritis Fibrosis (81573078)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.01.002

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一,在我国其发病率和死亡率均逐年上升。在过去的数十年里,人类一次次向结直肠癌发起挑战,目前已经确立了包括手术、放疗、化疗、靶向药物和免疫治疗的整体治疗方案。在外科手术领域,我们从传统的开放手术发展到目前包括内镜下手术、腹腔镜手术、经肛全直肠系膜切除术、机器人手术在内的多种可选择的手术方式。结直肠癌的化疗方面已多年没有新的药物出现。近些年如火如荼的靶向治疗和免疫治疗在结直肠癌中的应用也有了指南和规范。回顾2018年,在结直肠癌研究领域虽然没有重大的颠覆性的突破和进展,但是,我们仍然看到了人们在努力地追求对结直肠癌更精准、更深入的研究和探索。积跬步而至千里,今天的每一点一滴进步都将是通往未来精准的个体化治疗时代的基石。本文回顾了2018年结直肠癌临床相关领域的一些研究进展,以飨读者。

一、筛查领域:成果斐然

《中华胃肠外科杂志》在2018年10期发表了以郑树教授牵头、由“中国结直肠肿瘤早诊筛查策略制定委员会”制订的“中国结直肠肿瘤早诊筛查策略专家共识”,该共识首次将多靶点粪便基因检测作为推荐的筛查技术写入共识^[1]。但我们目前的筛查策略距离结直肠癌和癌前病变的早期精准筛查还有距离,我们还需要更方便、更效率的检测手段以及更加个体化的筛查方案。

1. 肠镜检查对于右侧结肠癌诊断的意义进一步确认:根据以往的研究,肠镜筛查是否能降低右侧结肠癌患者的病死率尚有争议。Doubeni等^[2]分析了1 747例死于结直肠癌的患者和3 460例无结直

肠癌的患者,与没有内镜检查相比,接受结肠镜检查可使结直肠癌死亡风险降低67%,其中右侧结肠癌死亡风险降低65%。该研究进一步确立了肠镜筛查的核心地位。

2. 人工智能助力肠镜检查:肠镜检查是结直肠癌筛查的核心手段,提高肠镜筛查的准确性尤为重要。Chen等^[3]将计算机辅助深度神经网络诊断系统(DNN-CAD)应用于肠镜检查,其鉴定肿瘤和增生性息肉的敏感度为96.3%、特异度为78.1%、阳性预测值为89.6%、阴性预测值为91.5%。Misawa等^[4]报道了他们开发的计算机辅助结直肠息肉检测系统(CADe),可以基于普通肠镜视频来进行学习和检测,帮助内镜医师及时发现息肉,避免漏检。

3. 循环肿瘤细胞(circulating cancer cell, CTC)检测曙光初现:2018年,美国临床肿瘤学会胃肠道肿瘤研讨会(American Society of Clinical Oncology-Gastrointestinal, ASCO-GI)报道了CTC用于早期结直肠癌筛查的前瞻性研究,其筛查结直肠癌和癌前病变的准确率为87.9%,健康组假阳性率为3.3%,疾病组假阴性率为15.8%;特别是其对于癌前病变的敏感性达到了77%,远高于目前粪便DNA检测的42%和粪潜血检测的24%,达到了肠镜检查水平的76%~94%^[5]。CTC和循环肿瘤DNA(circulating tumor DNA, ctDNA)检测将有望改写结直肠癌筛查指南,并可能实现通过血液标本进行全肿瘤的筛查。

4. 个体化筛查大有可为:Stoffel等^[6]对年轻(<50岁)结直肠癌患者进行分析,在315例进行测序的受试者中,79例有与遗传性癌症综合征相关的突变,21例有不确定意义的变异。对于<50岁诊断为结直肠癌的患者中,约有1/5携带与癌症相关的胚系突变;其中近一半的患者没有典型的临床病史。对于所有年轻的结直肠癌患者都应考虑进行多基因胚系突变检测。如何筛查出没有家族史的年轻结直肠癌患者将是今后筛查的重点。然而,我们目前的筛查起始年龄主要是基于人口统计学和卫生经济学制定的,不适合精准医疗的需要。基于家族史调整的筛查标准也无法覆盖这一人群。Jeon等^[7]根据两个国际结直肠癌联盟的9 748例结直肠癌和10 590例对照病例数据,基于家族病史、19种生活方式和环境因素(E-score)以及在全基因组关联研究(G-score)中发现的63种结直肠癌相关单核苷酸多态性,建立了结直肠癌风险模型。根据这一模型确定结直肠癌筛查的起始年龄,比目前基于家族史的筛查模

型更为准确。这个评分系统可以作为制定个性化结直肠癌预防策略的第一步。Møller等^[8]随访了3 119例患者,发现path_MLH1、path_MSH2和path_MSH6携带者的75年结直肠癌累计发生率分别为46%、43%和15%;Path_PMS2携带者患癌症的风险较低。不同path_MMR变异的携带者随着年龄的增长显示出不同的癌症风险和生存模式。对于林奇综合征患者的肿瘤筛查,也需要根据不同的变异个体进行设计。

二、手术方式:难分伯仲

虽然在2018年我们没有看到外科领域的突破性进展,但是外科医生们在现有的手术方式比较方面做了大量扎实的工作。在大量的临床研究得到相似的肿瘤学和生存结果后,外科医师将控制手术并发症和改善术后生活质量作为研究的重点。

1. 传统腹腔镜手术核心地位进一步确认:Hida等^[9]对69个研究机构收集的1 608例低位直肠癌患者进行研究,腹腔镜手术后并发症发生率低于开放手术(30.3%比39.2%, $P=0.005$),两组3年总体生存率(overall survival rate, OS)和无复发生存率(recurrence free survival rate, RFS)差异均无统计学意义。提示,腹腔镜手术可以作为低位直肠癌的优先选择。Maggiori等^[10]报道了NCT01959087研究结果,发现与传统的多孔腹腔镜相比,单孔腹腔镜结肠切除术除了美容效果外,没有任何额外的好处。

2. 机器人手术并不优于腹腔镜手术:Kim等^[11]报道了机器人辅助与腹腔镜手术治疗直肠癌的一项二期开放性前瞻性随机对照试验研究,发现两组手术质量相当,术后并发症及生活质量相似。Jayne等^[12]发表了ROLARR研究的结果,机器人辅助腹腔镜手术与传统腹腔镜手术相比,中转开腹率、环周切缘阳性率、并发症发生率、手术平面、术后30 d病死率、膀胱功能障碍及性功能障碍等方面比较,差异均无统计学意义。Ohtani等^[13]在其荟萃分析中也得到类似的结论。机器人手术和经肛全直肠系膜切除术(transanal total mesorectal excision, taTME)同为近几年结直肠外科的热点。Lee等^[14]比较了taTME与机器人全直肠系膜切除术(robotic total mesorectal excision, R-TME),发现两组患者的手术质量相当。机器人手术在结直肠癌治疗的意义和价值有待探讨。

3. 以生活质量和功能保护为核心的精准手术逐步发展:对于新辅助放化疗之后的直肠癌患者,笔者团队发现,术前放疗明显增加吻合口漏和吻合口

狭窄的发生率^[15];对直肠癌低位前切除术后肠功能影响因素进行分析后发现,术前长程放疗是导致重度前切除综合征的独立危险因素,放疗后直肠壁增厚是肠功能障碍强有力的预测指标^[16]。基于上述研究,笔者团队提出了“天河术(注册商标号:28245562)”,一种可以通过同期扩大切除近端受到放射性损伤的结肠以降低相关并发症发生率、降低前切除综合征发生率及其严重程度的手术方式;相关的临床研究(NCT01211210)初步结果显示,与常规手术相比,可以潜在减少术后吻合口并发症的发生风险(3.4%比17.2%)^[17]。笔者团队同时提出了放射性肠道损伤精准的影像评估方法,并提出可根据术前磁共振影像(根据肠壁厚度和水肿程度),精确评估肠道放射性损伤情况,从而制定“天河术”的精准切除范围^[18]。

对于T₁期肿瘤,如何精确选择出低危患者实施内镜切除和高危患者进行肠段切除,也是精准医疗需要解决的问题。Backes等^[19]在一项队列嵌套匹配的病例对照研究中,对708例有蒂的T₁直肠癌患者进行了病例对照研究。建立了基于5个病理特征的模型来预测带蒂的T₁期结直肠癌转移风险,其预测准确性高于以往的模型。利用该模型我们可以精准地选择患者的手术方式。

三、化疗方案:精益求精

IDEA研究结果在《新英格兰医学》杂志发表,为Ⅲ期结肠癌的辅助化疗开辟了一个新时代,已经影响了临床指南和专家共识。IDEA研究显示,在接受CAPOX辅助治疗的Ⅲ期结肠癌患者中,其治疗效果3个月与6个月相当,特别是在低风险亚组^[20]。由于IDEA研究的主要获益人群为低风险亚组,所以精准评估患者复发转移的风险、制定个体化化疗方案,将是未来研究的方向。传统的治疗理念也在发生着改变。今年,我们看到了化疗向腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)和放疗发出的挑战,颠覆性的改变正在慢慢发生。

1. 全身化疗对比腹腔热灌注化疗:Prodige-7研究是今年ASCO大会结直肠领域最重要的研究,它是第一项评估在肿瘤减灭术(cytoreductive surgery, CRS)后HIPEC作用的三期研究:结直肠癌单纯腹膜转移患者,CRS术后再进行随机分组:一组接受腹腔热灌注化疗,另一组仅进行全身系统化疗;该研究纳入265例患者,两组OS相近(41.7个月比41.2个月),RFS也无差异(13.1个月比11.1个月);而HIPEC

组3~5级并发症发生率更高(24.1%比13.6%);在亚组分析中发现,能从奥沙利铂的HIPEC治疗中获益的仅仅是腹膜癌指数(peritoneal carcinomatosis index, PCI)为11~15分的患者^[21]。Prodige-7研究说明,对于局限于腹膜转移的结直肠癌,在高质量的CRS手术后,全身系统的化疗更为重要。而在此基础上,HIPEC并未带来明显的生存获益,反而增加了术后并发症的风险。

2. 放疗是否可被替代:FOWARC研究是中山大学附属第六医院汪建平教授牵头的直肠癌新辅助治疗研究,旨在探索FOLFOX[奥沙利铂和氟尿嘧啶(5-FU)]联合放疗是否可进一步改善直肠癌患者的生存预后;同时探索单纯FOLFOX新辅助化疗是否可取代放化疗。在今年的ASCO会议上,报告了该研究的主要终点,即3年无病生存率(disease-free survival rate, DFS),结果显示,3组患者3年DFS相似,分别为75.7%、77.1%和74.9%,与PETACC-6研究结果相似。FOLFOX联合放疗病理完全缓解率(pCR)的提高并未转化成生存获益,在单纯FOLFOX化疗组中,3年DFS也与其他两组相近,虽然没有做非劣效的设计,或许统计效能上不足以说明两者完全相等,但这给我们的启示是,在TME时代,对于大部分直肠癌患者,放疗或许不是必需的,有可能单纯化疗可取代放化疗。期待正在进行的PROSPECT研究结果会对这个问题有更好的补充。同时,我们还需要等待更多研究的长期结果。

3. 奥沙利铂是否能让直肠癌患者获益:2018年,ASCO报道了PETACC-6研究、FOWARC研究和ADORE研究的长期结果。PETACC-6研究和FOWARC研究在新辅助放化疗和辅助化疗中引入了奥沙利铂,但并未观察到患者生存获益。而ADORE研究发现,直肠癌术后辅助FOLFOX方案治疗较5-FU单药对于ypTNMⅢ期患者的6年DFS有显著提高(63.2%比48.3%, $P=0.01$);对其他临床病理因素的分析发现,肿瘤分化差或黏液腺癌,新辅助治疗之后肿瘤退缩分级(tumor regression grade, TRG)较差,退缩不明显的患者以及不存在脉管癌栓和神经束侵犯的患者,更能从FOLFOX的辅助治疗中获益;而对于ypTNMⅠ、Ⅱ期新辅助治疗后的pCR患者,该如何选择治疗方案,仍需要进一步探讨。

4. 化疗高危患者人群的筛选:对于Ⅱ期患者,研究的热点更关注于精准地筛选出需要化疗的高危患者人群。Santullo等^[22]在回顾性分析中发现,对于

II A 期结直肠癌,肿瘤直径<4 cm 的肿瘤复发率高于大的肿瘤,肿瘤大小可以作为预后因素来指导术后化疗。Kandimalla 等^[23]发现了一个由 8 个 miRNA 组成的 miRNA 复发分类模型(MRC),MRC 可作为肿瘤复发的独立预测因子,且优于目前使用的临床病理特征以及 NCCN 标准。在鉴别高危 II、III 期结直肠癌患者时,无论辅助化疗状态如何,都可发挥良好的预测作用。

5. 个体化剂量的选择离指南还有多远:Henricks 等^[24]在今年欧洲肿瘤内科学会(Europe Society of Medical Oncology, ESMO)大会报道了 NCT02324452 研究结果。根据 DPYD 基因型指导 5-FU 个体化药物剂量选择,可以减少药物毒性,降低医疗成本。近年来,大量的基础研究投入到化疗药物疗效相关基因的研究,但遗憾的是我们并未看到有明确意义的临床研究证据,而药物毒性对于临床的指导意义和患者预后影响似乎并不大。个体化的化疗仍然任重道远。

6. 全程新辅助治疗(total neoadjuvant therapy, TNT)是否值得期待:TNT 的概念虽然不是 2018 年提出的,但作为一种新的治疗方案的选择,近年来有多项研究对其进行了探讨^[25]。Friedrich 等^[26]在今年的 ASCO-GI 报道了科罗拉多大学肿瘤中心 TNT 研究结果,发现卡培他滨标准放化疗前给予 FOLFOX 方案化疗,可获得较高的 pCR。术前全身化疗耐受良好,且未导致手术切除显著延迟。Marco 等^[27]报道了在新辅助放化疗后增加 FOLFOX6 方案巩固化疗,然后再行全直肠系膜切除术,可以提高局部进展期直肠癌患者的全身化疗依从性和 DFS。对于 TNT,外科医师主要担心晚期手术可能造成操作困难和并发症增加。Roxburgh 等^[28]在今年 ASCO-GI 报道了其研究结果,早期手术和晚期手术患者的总并发症发生率(44%比 37%)、3~5 级并发症发生率(10%比 12%)和手术部位感染(surgical site infection, SSI)发生率(16%比 17%)以及住院时间(中位数 6 d 比 6 d)差异均无统计学意义。遗憾的是,该研究并未发现晚期手术比早期手术可以提高患者客观缓解率。

四、免疫治疗:颠覆诊疗策略

针对免疫检查点的治疗策略,如 CTLA4 和 PD-1/PDL-1,正在彻底改变肿瘤学;免疫治疗也正在全面改写结直肠癌的分期、治疗及疗效评估等方面。

1. 晚期肿瘤的治疗:CheckMate-142 研究是目前进行的最重要的结直肠癌免疫检查点治疗的临床研究。对于既往接受过化疗的微卫星高度不稳定/错配修复基因突变(MSI-H/dMMR)的转移性结直肠癌患者,Nivolumab 联合低剂量 Ipilimumab 单抗取得了持久的临床获益,研究者评估的有效率为 55%^[29-30]。Lenz 等^[31]在今年的 ESMO 大会又报告了 CheckMate-142 研究的疗效和安全性。45 例患者中位随访时间 13.8 个月,有效率和疾病控制率分别为 60%和 84%,7% 的患者达到完全缓解。12 个月的无进展生存率(progression-free survival rate, PFS)和 OS 分别为 77%和 83%。3~4 级治疗相关不良事件发生率为 16%。Nivo 单抗(Q2W)联合低剂量 IPI(Q6W)有显著且持久的临床获益,可作为 MSI-H/dMMR 转移性结直肠癌的一线治疗,耐受性良好。

2. 新辅助治疗:Chalabi 等^[32]在今年的 ESMO 大会报道了 ipilimumab 联合 nivolumab 新辅助治疗对早期结肠癌的 NCT03026140 研究的初步结果。7 例 dMMR 早期结肠癌患者全部观察到明显的病理反应(<5% 肿瘤细胞可见),其中 4 例为完全缓解,且不影响手术。dMMR 结肠癌新辅助免疫治疗值得进一步研究,并可能改变目前的诊疗规范。

3. 疗效评估:与化疗药物相比,肿瘤对免疫疗法的反应不同,这就对肿瘤疗效的评估提出了新的要求。RECIST 工作组制定了一项实体肿瘤免疫治疗疗效评估指南——iRECIST,用于癌症免疫治疗试验疗效评估^[33]。

4. 肿瘤分期:今年的《柳叶刀》杂志发表了 Pagès 等^[34]关于免疫评分的重要文章,这是一项由癌症免疫治疗协会发起的、有 13 个国家 14 个中心合作完成的、针对肿瘤 TNM 分期 I~III 期结肠癌患者免疫评分和预后相关性的研究,通过对肿瘤组织中 CD3+和 CD8+的 T 细胞密度进行分析给予评分,发现免疫分数高的患者在 5 年复发的风险最低,免疫评分在预测患者 5 年复发率方面甚至优于 TNM 分期。

5. 非特异性免疫将受到重视:Ji 等^[35]收集了瑞典癌症登记处 2005 年 7 月至 2012 年 12 月期间确诊结直肠癌的患者资料,包括这些患者同时在瑞典处方药物注册机构检索霍乱疫苗的使用情况,结果发现,175 例患者在确诊结直肠癌后使用过霍乱疫苗;接种霍乱疫苗的结直肠癌患者死于结直肠癌的风险降低。这项研究反映了非特异性免疫对于结直肠癌患者预后的影响。

五、靶向治疗:枯木逢春

ASCO 报道的 E7208 研究和 Valentino 研究的结果并没有突破性的进展。对于靶向表皮生长因子受体(EGFR)和血管内皮生长因子(VEGR)的治疗,更多是对细节的完善。Laurent-Puig 等^[36]报道了 FIRE-3 研究的结果,对于 RAS 野生型的转移性结直肠癌患者,miR-31-3p 低表达可以从西妥昔单抗治疗中更好获益。van Dijk 等^[37]发现,18q11.2-q12.1 染色体缺失的患者,使用贝伐珠单抗可以获得更长的 PFS 和 OS。然而,仍有新的靶向药物让我们看到了希望。

1. 新的靶向药物崭露头角: Eltanexor (ETLA、KPT-8602) 是第 2 代核输出蛋白选择性抑制剂 (SINE) 复合物。Hays 等^[38]在今年的 ESMO 大会报道了 NCT02649790 研究的结果,该研究旨在探索 ETLA 的安全性和初步疗效,并为 ELTA 治疗晚期患者的二期研究提供推荐剂量。至 2018 年 7 月 15 日,23 例患者进行了疗效评价:30%(7/23) 的患者在 4 个月时获得疾病稳定 (stable disease, SD), 13% (3/23) 的患者在 ≥6 个月时 SD; 所有患者的初步中位 PFS 为 3.5 个月,并且在 KRAS 野生型与突变型的患者中敏感性无差别。ELTA 在转移性结直肠癌患者中耐受良好,不良反应可控。对比目前可用的三线治疗,ELTA 显示了更长的中位 PFS。

今年的 ASCO-GI 报道了 NCT01988896 研究: Atezolizumab (PD-L1 抗体) 联合 cobimetinib (MEK 抑制剂) 治疗转移性结直肠癌患者中的安全性和临床活性研究 (Ib 期), 对于既往多线治疗的转移性结直肠癌患者, Atez+Cobi 联合使用耐受性良好; 中位随访 17 个月, 中位 OS 为 9.8 个月, 12 个月的总生存率为 43%, 与瑞戈菲尼 12 个月 24% 的生存率相比更有优势; 并且在 MSS/MSI-low 的转移性结直肠癌患者中观察到持久的客观反应, 提示该联合治疗对免疫治疗抵抗的人群可能获益^[39]。

2. 基于分子机制的跨肿瘤靶向药物治疗的探索: MyPathway (NCT02091141) 研究是通过检测晚期难治性实体肿瘤患者 HER2、EGFR、BRAF 和 Hedgehog 通路, 分别采用 pertuzumab + trastuzumab、erlotinib、vemurafenib 或 vismodegib 给予靶向治疗, 而不是拘泥于目前肿瘤的诊疗指南。Hainsworth 等^[40]报道了 MyPathway 研究的结果, 其中 38% 的 HER2 过表达结直肠癌患者观察到了显著的客观反应率。

相对反复在抗 EGFR 和 VEGF 这两个通路的多种药物之间比较, 我们更期待针对新的通路的靶向药物的产生, 形成一篮子针对不同靶点的备选药物, 使我们在全面了解患者肿瘤相关通路的基础上有更多的治疗手段, 实现个体化的精准治疗。

六、等待-观察 (watch and wait, W-W) 方案的再思考: 风光不再或凤凰涅槃

IWWD 研究是目前 W-W 方案最重要的研究^[41]。其长期结果发表在今年的《柳叶刀》杂志上。该研究共收集了 1 009 例接受新辅助治疗并由 W-W 方案管理的患者, 纳入了 880 例 (87%) 临床完全缓解 (clinical complete remission, cCR) 的患者, 中位随访时间 3.3 年; 2 年局部复发率 25.2%, 远处转移率 8%, 5 年 OS 为 85%, 5 年 DFS 为 94%^[41]。虽然我们观察到了较高的复发率和远处转移率, 但大部分患者出现持续的完全缓解, 避免了手术。如何将其中有复发风险的患者筛选出来, 将是今后研究的重点。

由于目前 cCR 的判断主要是基于影像改变和少量组织活检结果而得到, 必然与 pCR 存在差异。同时, 目前的治疗手段本身 pCR 率仍有待提高, 这些都制约了 W-W 策略的实施。近年来, 随着 TNT 方案的探索、影像学更精确的疗效评估以及免疫治疗的应用, W-W 策略有望在不远的将来获得更加广泛的应用。

除了医学和分子生物学领域的发展, 包括人工智能、虚拟现实、新材料等技术的发展也在逐渐重塑结直肠癌的诊疗领域。Mobadersany 等^[42]展示了一种通过深度学习、将数字病理学图像与基因组生物标志物的信息整合, 以预测患者预后的方法, 其对于神经胶质瘤患者总体生存预测的准确性已经超越了临床分期。以卷积神经网络 (convolutional neural network, CNN) 和迁移学习为代表的人工智能深度学习的方法, 在医学影像中的应用更为广泛^[43-44]。相信不久的将来, 人工智能与影像学的结合将有望提高目前结直肠癌影像诊断的准确率, 使我们跨越目前临床分期和疗效评估的瓶颈, 以进一步指导结直肠癌的精准治疗。我们可以预见, 人工智能将全面改写结直肠癌诊疗流程和规范。

参 考 文 献

- [1] 中国抗癌协会大肠癌专业委员会中国结直肠肿瘤早诊筛查策略制订专家组. 中国结直肠肿瘤早诊筛查策略专家共识[J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(10): 1081-1086. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274. 2018.10.001.

- [2] Doubeni CA, Corley DA, Quinn VP, et al. Effectiveness of screening colonoscopy in reducing the risk of death from right and left colon cancer: a large community-based study[J]. *Gut*, 2018, 67(2):291-298. DOI:10.1136/gutjnl-2016-312712.
- [3] Chen PJ, Lin MC, Lai MJ, et al. Accurate Classification of Diminutive Colorectal Polyps Using Computer - Aided Analysis [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(3):568-575. DOI:10.1053/j.gastro.2017.10.010.
- [4] Misawa M, Kudo SE, Mori Y, et al. Artificial Intelligence - Assisted Polyp Detection for Colonoscopy: Initial Experience [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(8):2027-2029.e3. DOI:10.1053/j.gastro.2018.04.003.
- [5] Tsai W - S, Nimgaonkar A, Segurado O, et al. Prospective clinical study of circulating tumor cells for colorectal cancer screening [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(4_suppl):556. DOI:10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.556.
- [6] Stoffel EM, Koeppe E, Everett J, et al. Germline Genetic Features of Young Individuals With Colorectal Cancer [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(4):897-905.e1. DOI:10.1053/j.gastro.2017.11.004.
- [7] Jeon J, Du M, Schoen RE, et al. Determining risk of colorectal cancer and starting age of screening based on lifestyle, environmental, and genetic factors [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(8):2152-2164.e19. DOI:10.1053/j.gastro.2018.02.021.
- [8] Møller P, Seppälä TT, Bernstein I, et al. Cancer risk and survival in path_MMR carriers by gene and gender up to 75 years of age: a report from the Prospective Lynch Syndrome Database [J]. *Gut*, 2018, 67(7):1306-1316. DOI:10.1136/gutjnl-2017-314057.
- [9] Hida K, Okamura R, Sakai Y, et al. Open versus laparoscopic surgery for advanced low rectal cancer: a large, multicenter, propensity score matched cohort study in japan [J]. *Ann Surg*, 2018, DOI:10.1097/SLA.0000000000002329.
- [10] Maggiori L, Tuech JJ, Cotte E, et al. Single-incision laparoscopy versus multiport laparoscopy for colonic surgery: a multicenter, Double-blinded, randomized controlled trial [J]. *Ann Surg*, 2018, 268(5):740-746. DOI:10.1097/SLA.0000000000002836.
- [11] Kim MJ, Park SC, Park JW, et al. Robot - assisted versus laparoscopic surgery for rectal cancer: a phase II open label prospective randomized controlled trial [J]. *Ann Surg*, 2018, 267(2):243-251. DOI:10.1097/SLA.0000000000002321.
- [12] Jayne D, Pigazzi A, Marshall H, et al. Effect of robotic-assisted vs conventional laparoscopic surgery on risk of conversion to open laparotomy among patients undergoing resection for rectal cancer: the ROLARR randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2017, 318(16):1569-1580. DOI:10.1001/jama.2017.7219.
- [13] Ohtani H, Maeda K, Nomura S, et al. Meta-analysis of robot-assisted versus laparoscopic surgery for rectal cancer [J]. *In Vivo*, 2018, 32(3):611-623. DOI:10.21873/invivo.11283.
- [14] Lee L, de Lacy B, Gomez RM, et al. A multicenter matched comparison of transanal and robotic total mesorectal excision for mid and low-rectal adenocarcinoma [J]. *Ann Surg*, 2018, DOI:10.1097/SLA.0000000000002862.
- [15] Qin Q, Ma T, Deng Y, et al. Impact of preoperative radiotherapy on anastomotic leakage and stenosis after rectal cancer resection: post hoc analysis of a randomized controlled trial [J]. *Dis Colon Rectum*, 2016, 59(10):934-942. DOI:10.1097/DCR.0000000000000665.
- [16] Qin Q, Huang B, Cao W, et al. Bowel Dysfunction after low anterior resection with neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy alone for rectal cancer: a cross - sectional study from china [J]. *Dis Colon Rectum*, 2017, 60(7):697-705. DOI:10.1097/DCR.0000000000000801.
- [17] 秦启元, 邴颖仪, 马腾辉, 等. 近侧扩大切除手术治疗新辅助放化疗后局部进展期直肠癌疗效分析 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(11):1256-1262. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.11.010.
- [18] Cao F, Ma TH, Liu GJ, et al. Correlation between Disease activity and endorectal ultrasound findings of chronic radiation proctitis [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2017, 43(10):2182-2191. DOI:10.1016/j.ultrasmedbio.2017.06.025.
- [19] Backes Y, Elias SG, Groen JN, et al. Histologic factors associated with need for surgery in patients with pedunculated T1 colorectal carcinomas [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(6):1647-1659. DOI:10.1053/j.gastro.2018.01.023.
- [20] Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(13):1177-1188. DOI:10.1056/NEJMoa1713709.
- [21] Quenet F, Elias D, Roca L, et al. A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra - peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7 [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(18_suppl):LBA3503. DOI:10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA3503.
- [22] Santullo F, Biondi A, FCM C, et al. Tumor size as a prognostic factor in patients with stage IIa colon cancer [J]. *Am J Surg*, 2018, 215(1):71-77. DOI:10.1016/j.amjsurg.2017.03.038.
- [23] Kandimalla R, Gao F, Matsuyama T, et al. Genome - wide discovery and identification of a novel miRNA signature for recurrence prediction in stage II and III colorectal cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24(16):3867-3877. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-3236.
- [24] Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, et al. DPYD genotype - guided dose individualization of fluoropyrimidine therapy: a prospective safety and cost - analysis on DPYD variants DPYD*2A, c.2846AT, c.1679TG and c.1236G>A [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(suppl_8):mdy281. DOI:10.1093/annonc/mdy281.
- [25] Cercek A, Goodman KA, Hajj C, et al. Neoadjuvant chemotherapy first, followed by chemoradiation and then surgery, in the management of locally advanced rectal cancer [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2014, 12(4):513-519. DOI:10.6004/jccn.2014.0056.

- [26] Friedrich T, Goodman KA, Leong S, et al. Early outcomes in patients with locally advanced rectal cancer following total neoadjuvant therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(4_suppl): 848. DOI:10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.848.
- [27] Marco MR, Zhou L, Patil S, et al. Consolidation mFOLFOX6 chemotherapy after chemoradiotherapy improves survival in patients with locally advanced rectal cancer: final results of a multicenter phase II trial [J]. *Dis Colon Rectum*, 2018, 61(10): 1146-1155. DOI:10.1097/DCR.0000000000001207.
- [28] Roxburgh CSD, Strombom P, Lynn PB, et al. Influence of timing of surgery on perioperative morbidity after neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(4_suppl): 754. DOI:10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.754.
- [29] Andre T, Lonardi S, Wong M, et al. Nivolumab + ipilimumab combination in patients with DNA mismatch repair - deficient / microsatellite instability - high (dMMR / MSI - H) metastatic colorectal cancer (mCRC): First report of the full cohort from CheckMate-142 [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(4_suppl): 553. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.553.
- [30] Overman MJ, Lonardi S, KYM W, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair - deficient / microsatellite instability - high metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(8): 773-779. DOI:10.1200/JCO.2017.76.9901.
- [31] Lenz H-JJ, Van Cutsem E, Limon ML, et al. LBA18_PR Durable clinical benefit with nivolumab (NIVO) plus low - dose ipilimumab (IPI) as first-line therapy in microsatellite instability-high / mismatch repair deficient (MSI - H / dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC) [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(suppl_8): mdy424. DOI:10.1093/annonc/mdy424.019.
- [32] Chalabi M, Fanchi LF, Van den Berg JG, et al. LBA37_PR Neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in early stage colon cancer [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(suppl_8): mdy424.047. DOI:10.1093/annonc/mdy424.047.
- [33] Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3): e143 - e152. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8.
- [34] Pagès F, Mlecnik B, Marliot F, et al. International validation of the consensus immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10135): 2128-2139. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30789-X.
- [35] Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Cholera vaccine use is associated with a reduced risk of death in patients with colorectal cancer: a population-based study [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(1): 86-92.e1. DOI:10.1053/j.gastro.2017.09.009.
- [36] Laurent-Puig P, Grisoni ML, Heinemann V, et al. Validation of miR-31-3p expression to predict cetuximab efficacy when used as first-line treatment in RAS wild-type metastatic colorectal cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-1324.
- [37] van Dijk E, Biesma HD, Cordes M, et al. Loss of chromosome 18q11.2 - q12.1 is predictive for survival in patients with metastatic colorectal cancer treated with bevacizumab [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(20): 2052 - 2060. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.1782.
- [38] Hays J, Zhang J, Berlin JD, et al. LBA23Eltanexor (KPT - 8602), a second-generation selective inhibitor of nuclear export (SINE) compound, in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(suppl_8): mdy424.024. DOI:10.1093/annonc/mdy424.024.
- [39] Bendell JC, Bang Y-J, Chee CE, et al. A phase Ib study of safety and clinical activity of atezolizumab (A) and cobimetinib (C) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(4_suppl): 560. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.560.
- [40] Hainsworth JD, Meric-Bernstam F, Swanton C, et al. Targeted therapy for advanced solid tumors on the basis of molecular profiles: Results from mypathway, an open-label, phase IIA multiple basket study [J]. *J Clin Oncol*, 2018, DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3780.
- [41] van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study [J]. *Lancet*, 2018, 391(10139): 2537 - 2545. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31078-X.
- [42] Mobadersany P, Yousefi S, Amgad M, et al. Predicting cancer outcomes from histology and genomics using convolutional networks [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2018, 115(13): E2970 - 2970E2979. DOI:10.1073/pnas.1717139115.
- [43] Ehteshami BB, Veta M, van Diest PJ, et al. Diagnostic assessment of deep learning algorithms for detection of lymph node metastases in women with breast cancer [J]. *JAMA*, 2017, 318(22): 2199-2210. DOI:10.1001/jama.2017.14585.
- [44] DSW T, Cheung CY, Lim G, et al. Development and validation of a deep learning system for diabetic retinopathy and related Eye diseases using retinal images from multiethnic populations with diabetes [J]. *JAMA*, 2017, 318(22): 2211 - 2223. DOI: 10.1001/jama.2017.18152.

(收稿日期:2018-11-08)

(本文编辑:卜建红)