

利用精准 医疗的力量治疗结直肠癌

免责声明

- 团队可能会就未经批准的产品或未经核准使用已批准产品的情况进行商讨；这些情况可反映一个或多个司法管辖区的批准状况
- USF Health和touchIME建议发表团队确保披露任何未标注或未经批准使用的相关参考
- 在USF Health和touchIME的活动中提及或使用这些产品并不意味着或暗示USF Health和touchIME认可这些未经批准的产品或未经核准的使用
- USF Health和touchIME对错误或遗漏不承担任何责任

对话参与者:



Francesco Sclafani博士、教授

比利时布鲁塞尔
Jules Bordet Institute



Juan Manuel O'Connor博士

阿根廷布宜诺斯艾利斯
Alexander Fleming Institute

模块1：议程

鉴别CRC患者是否需要进行生物标志物靶向治疗

当前CRC治疗格局

关于CRC治疗中抗EGFR再挑战的临床见解

鉴别CRC患者是否需要进行生物标志物靶向治疗

Francesco Sclafani
博士、教授
比利时布鲁塞尔
Jules Bordet Institute



CRC生物标志物具有充分的可操作性和临床意义，值得进行常规检测¹

CRC患者中成熟及新兴生物标志物的广泛性

原发性肿瘤侧向性（左/右）¹

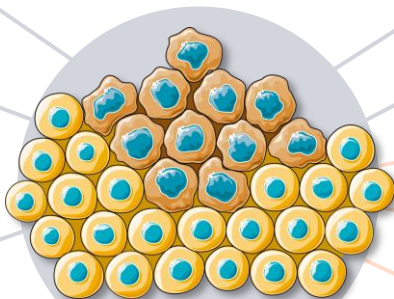
KRAS 突变：~40%²
NRAS 突变：~4%²

**KRAS^{G12}、KRAS^{G13}、
KRAS^{Q61}：>95%²**

BRAF 突变：10–20%¹

BRAF^{V600E}：90%¹

dMMR/MSI-H：~15%¹



CRC肿瘤

HER2 扩增：2–5%¹

NTRK 融合：<1%¹

DDR 基因突变：~22%¹

FGFR 改变：3–4%¹

POLE 突变：1–2%¹

RET 融合：0.2–1.6%¹

● CRC中的成熟生物标志物

● CRC中的新兴生物标志物

图片来源：Servier Medical Art. CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

DDR, DNA损伤修复; dMMR, 错配修复缺陷; FGFR, 成纤维细胞生长因子受体; HER2, 人表皮生长因子受体2; MSI-H, 微卫星不稳定性高; NTRK, 神经源性酪氨酸受体激酶; POLE, DNA聚合酶ε.

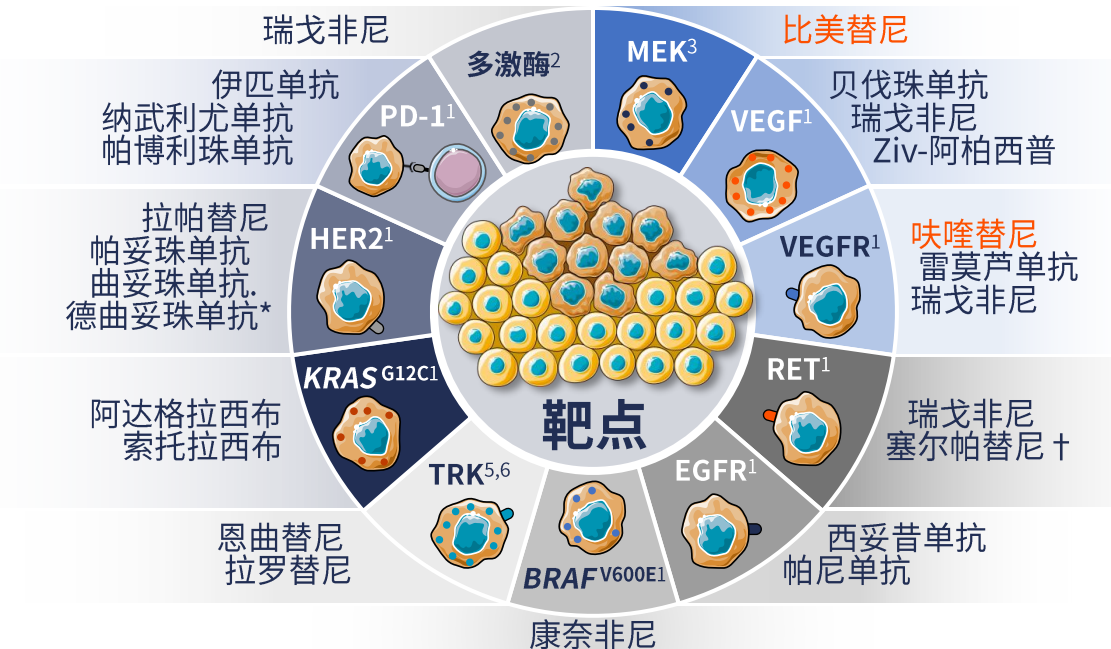
1.Puccini A, et al.*Cancers (Basel)*.2022;14:4828; 2.Patelli G, et al.*ESMO Open*.2021;6:100156.

当前CRC治疗格局

Francesco Sclafani
博士、教授
比利时布鲁塞尔
Jules Bordet Institute



有多种生物标志物靶向疗法可用于治疗CRC患者



● 仅限泛亚改编版
ESMO指南⁴

图片来源: Servier Medical Art. CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

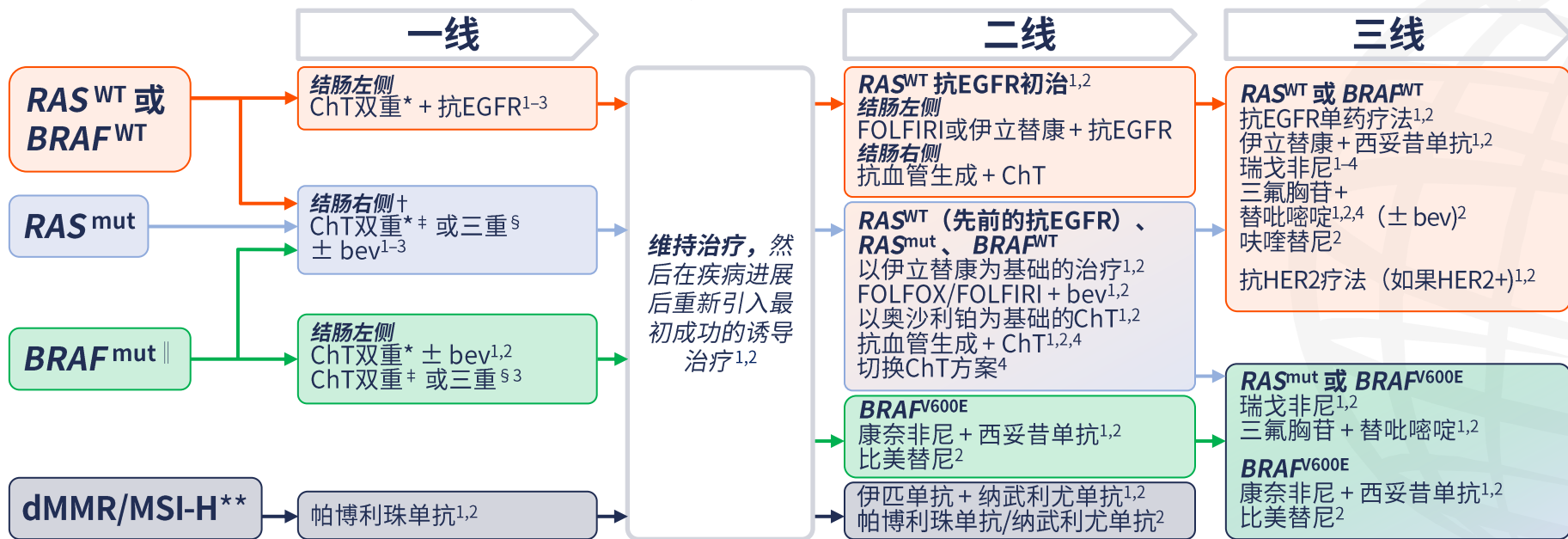
*HER2扩增; +RET融合。CRC, 结直肠癌; EGFR, 表皮生长因子受体; HER2, 人表皮生长因子受体2; PD-1, 程序性细胞死亡蛋白1; VEGF, 血管内皮生长因子; VEGFR, 血管内皮生长因子受体。

1. Alese OB, et al. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*.2023;43:e389574; 2. Cervantes A, et al. *Ann Oncol*.2023;34:10-32; 3. Kopetz S, et al. *N Engl J Med*.2019;381:1632-43;

4. Yoshino T, et al. *ESMO Open*.2023;8:101558; 5. Entrectinib SmPC. 2023年7月更新。可从以下网站获取: <https://bit.ly/3IMW5m8> (2024年3月21日访问);

6. Larotrectinib SmPC. 2023年9月更新。可从以下网站获取: <https://bit.ly/492kYEV> (2023年3月21日访问)。

欧盟、泛亚和拉丁美洲针对不可切除的转移性结直肠癌的治疗建议大体一致¹⁻³



*大多数患者采用FOLFOX或FOLFIRI或CAPOX (欧盟和亚洲) ; FOLFIRI或mFOLFOX6 (拉丁美洲) 。†如果目的是缩小肿瘤, 可考虑ChT双重 + 抗EGFR (欧盟和亚洲) 。^{1,2}

‡FOLFOX或FOLFIRI(拉丁美洲) 。³ §FOLFIRI; ¹⁻³ 拉丁美洲推荐单独使用ChT三重疗法。³ || 泛亚指南建议无论哪一侧均使用ChT双重或三重疗法 ± bev。²

**尚无针对dMMR/MSI-H肿瘤患者三线治疗的具体指导。¹⁻³

Bev, 贝伐单抗; ChT, 化疗; dMMR, 错配修复缺陷; EGFR, 表皮生长因子受体; FOLFIRI, 亚叶酸-5-氟尿嘧啶-伊立替康; FOLFOX, 亚叶酸-5-氟尿嘧啶-奥沙利铂; FOLFIRI, 亚叶酸-5-氟尿嘧啶-伊立替康; MSI-H, 微卫星不稳定性高; mut, 突变体; WT, 野生型。

1.Cervantes A, et al.*Ann Oncol*.2023;34:10-32; 2.Yoshino T, et al.*ESMO Open*.2023;8:101558;

3.Stefanon LR, et al.*J Pain Manage*.2019;12:315-24; 4.López RI, et al.*ESMO Open*.2018;3:e000315.

关于CRC治疗中抗EGFR再挑战的临床见解

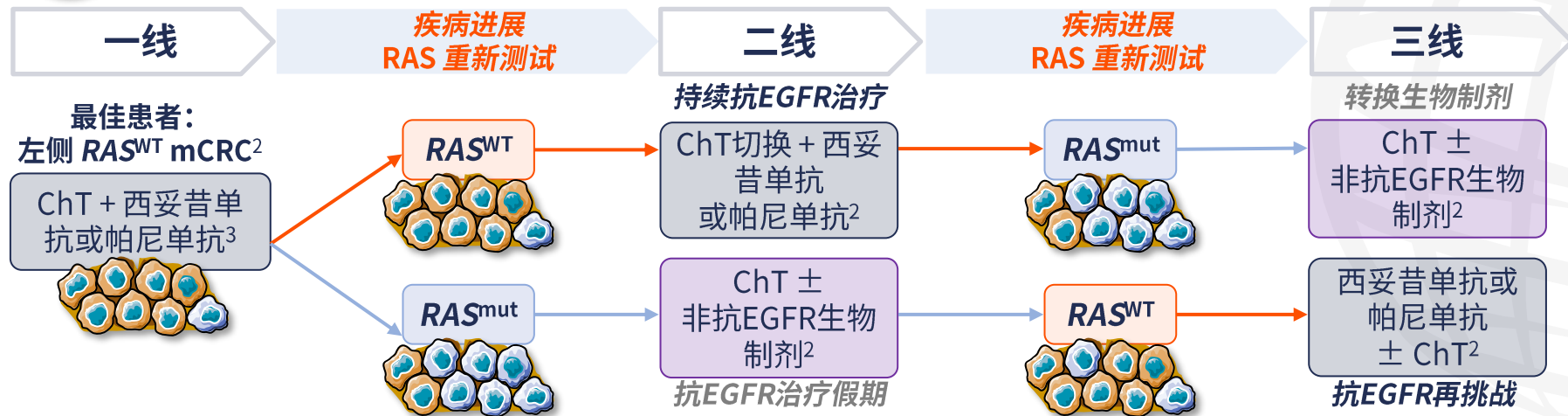
Francesco Sclafani
博士、教授
比利时布鲁塞尔
Jules Bordet Institute



抗EGFR再挑战已成为一种有效且耐受性良好的治疗策略^{1,2}



持续抗EGFR治疗可能有利于 RAS^{WT} mCRC原有难治性突变亚克隆的增殖或新型难治性突变亚克隆的暴发。这些克隆可能会随着抗EGFR治疗的停止而衰减，意味着患者可能成为抗EGFR再挑战的候选者¹



抗EGFR再挑战可为后续治疗患者带来肿瘤消退和病情稳定¹

图片来源: Servier Medical Art, CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

ChT, 化疗; EGFR, 表皮生长因子受体; mCRC, 转移性结直肠癌; mut, 突变体; WT, 野生型。

1.Ciardello D, et al. *Cancer Treat Rev.*2024;124:102683; 2.Goldberg RM, et al. *ESMO Open.*2018;3:e000353; 3.Cervantes A, et al. *Ann Oncol.*2023;34:10-32.

抗EGFR再挑战已成为一种有效且耐受性良好的治疗策略^{1,2}



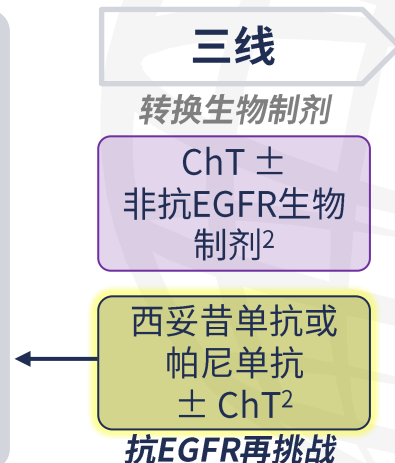
持续抗EGFR治疗可能有利于 RAS^{WT} mCRC原有难治性突变亚克隆的增殖或新型难治性突变亚克隆的暴发。这些克隆可能会随着抗EGFR治疗的停止而衰减，意味着患者可能成为抗EGFR再挑战的候选者¹



多种抗EGFR再挑战方案已经过研究：¹

- 西妥昔单抗单药疗法
- 帕尼单抗单药疗法
- 西妥昔单抗 + 以伊立替康为基础的ChT
- 帕尼单抗 + 以伊立替康为基础的ChT
- 帕尼单抗 + 三氟胸苷-替吡嘧啶
- 西妥昔单抗 + 阿维鲁单抗

然而，尽管根据抗EGFR mAb治疗伙伴的不同，安全性存在微小差异，但最佳方案尚未确定¹



抗EGFR再挑战可为后续治疗患者带来肿瘤消退和病情稳定¹

ChT, 化疗; EGFR, 表皮生长因子受体; mAb, 单克隆抗体; mCRC, 转移性结直肠癌; WT, 野生型。

1.Ciardello D, et al. *Cancer Treat Rev*.2024;124:102683; 2.Goldberg RM, et al. *ESMO Open*.2018;3:e000353; 3.Cervantes A, et al. *Ann Oncol*.2023;34:10–32.

模块2：议程

CRC中生物标志物驱动的治疗序列

CRC生物标志物靶向治疗中的实际挑战

针对CRC患者的新兴靶向疗法

CRC中生物标志物驱动的治疗序列

Francesco Sclafani
博士、教授
比利时布鲁塞尔
Jules Bordet Institute



mCRC治疗顺序基于患者、疾病和肿瘤的特定特征¹

影响治疗选择的因素^{1,2}



患者特征

- 症状
- 年龄
- 体能状态
- 合并症
- 偏好
- 生活质量



肿瘤生物学

- 原发性肿瘤部位
- 转移部位
- 突变状态
- 肿瘤负荷



治疗因素

- 治疗目标
- 毒性
- 医生偏好
- 既往治疗的类型和时间

一线和二线设置

标准治疗一般为 ChT，常与 VEGF或EGFR靶向疗法 (RAS^{WT}) 或免疫疗法 (dMMR/MSI-H)¹ 相结合

三线治疗及后续

抗EGFR ± ChT (RAS^{WT} 和 $BRAF^{WT}$)^{2,3*}
三氟胸苷-替吡嘧啶或瑞戈非尼 (RAS^{mut})^{2,3*}
康奈非尼 + 西妥昔单抗 ($BRAF^{V600E}$)^{2,3*}
抗HER2 ($HER2+$)^{2,3}



尽管一线、二线、三线和后续治疗方案有多种选择，但目前尚无确定的mCRC多线疗法最佳治疗顺序¹

*泛亚改编版ESMO指南还推荐使用三氟胸苷-替吡嘧啶 ± 贝伐单抗或唑喹替尼 (RAS^{WT} 、 $BRAF^{WT}$ 、 RAS^{mut} 、 $BRAF^{V600E}$)

以及康奈非尼 + 西妥昔单抗 ± 比美替尼或瑞戈非尼 ($BRAF^{V600E}$)。³

ChT, 化疗; dMMR, 错配修复缺陷; EGFR, 表皮生长因子受体; mCRC, 转移性结直肠癌; MSI-H, 微卫星不稳定性高; WT, 野生型。

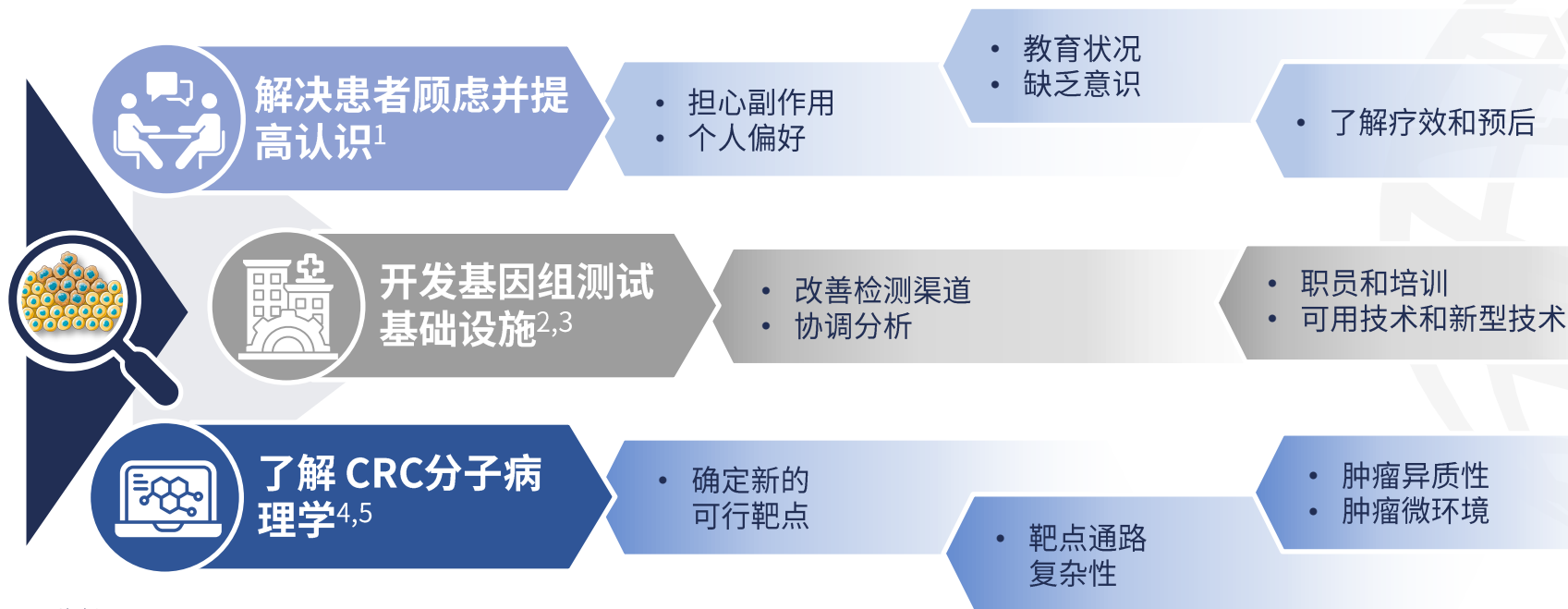
1. Babajanyan S, et al. *Colorectal Cancer*.2022;10:1; 2. Cervantes A, et al. *Ann Oncol*.2023;34:10-32; 3. Yoshino T, et al. *ESMO Open*.2023;8:101558.

CRC生物标志物靶向治疗中的实际挑战

Francesco Sclafani
博士、教授
比利时布鲁塞尔
Jules Bordet Institute



有机会利用CRC生物标志物靶向治疗来应对实际挑战



图片来源: Servier Medical Art. CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

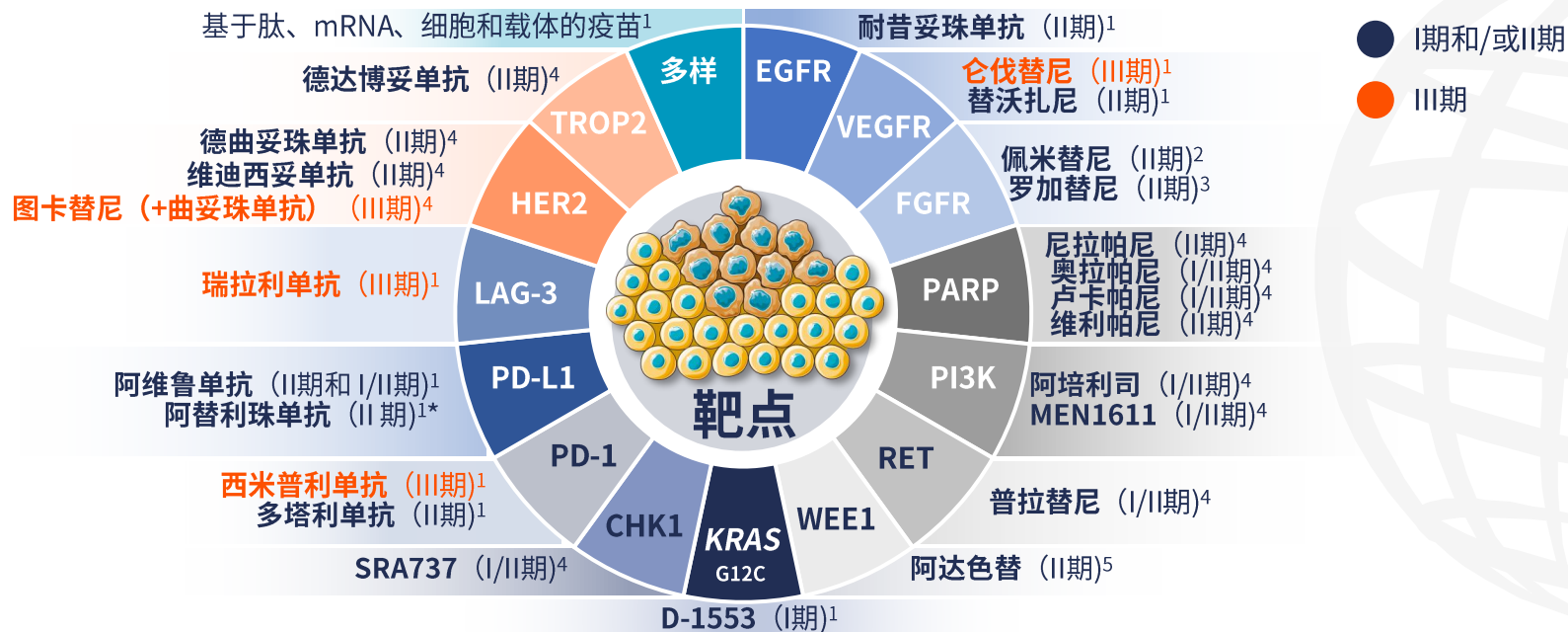
CRC, 结直肠癌。1.Liu Y, et al. *Int J Public Health*.2023;68:1606091; 2.Roberts TJ, et al. *JAMA Network Open*.2023;6:e2310809; 3.Rzadkowska P, Lawler M. Access to Genomic Tumour Testing.2024.可从以下网站获取: www.europecancer.org/policy/13-policy/48-time-to-accelerate-access-to-genomic-tumour-testing (2024年3月18日访问); 4.Batis N, et al. *Adv Drug Deliv Rev*.2021;176:113854; 5.Kim SY, Kim TW. *ESMO Open*.2020;5:e000634.

针对CRC患者的新兴靶向疗法

Francesco Sclafani
博士、教授
比利时布鲁塞尔
Jules Bordet Institute



针对CRC管理的一系列靶向疗法目前正在接受评估



图片来源: Servier Medical Art, CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

*在既往接受过治疗的mCRC患者中,阿替利珠单抗+考比替尼与瑞戈非尼的III期临床试验未能达到主要终点。¹ADC, 抗体-药物偶联物; CHK1, 检查点激酶1; CRC, 结直肠癌; EGFR, 表皮生长因子受体; FGFR, 成纤维细胞生长因子受体; HER2, 人表皮生长因子受体2; LAG-3, 淋巴细胞活化基因3; PARP, 聚(ADP-核糖)聚合酶; PD-1, 程序性细胞死亡蛋白1; PD-L1, 程序性死亡配体1; PI3K, 磷酸肌醇3激酶; TRK, 原肌球蛋白受体激酶; TROP2, 滋养层抗原2; VEGFR, 血管内皮生长因子受体。1.Kumar A, et al. *World J Gastrointest Surg*.2023;15:495-519; 2.ClinicalTrials.gov.NCT05202236; 3.ClinicalTrials.gov.NCT04595747; 4.Alese OB, et al. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*.2023;43:e389574; 5.Seligmann JF, et al. *J Clin Oncol*.2021;39:3705-15.