

从美国 BRAF 突变晚期结肠癌患者检测现状看抗血管生成治疗的是与非

周静怡 李琦

上海交通大学医学院附属第一人民医院肿瘤中心

转移性结直肠癌（mCRC）患者的BRAF基因突变率大约为10%，最常见于右半结肠癌、分化差、分期T4、年龄大以及女性患者，BRAF基因突变往往提示预后不良，患者中位生存期不足1年^[1]。这些患者是否可以从积极的FOLFOXIRI三药化疗中获益，目前有争议。CSCO指南中指出，“**对于潜在可切除的BRAF 突变mCRC患者，可采用FOLFOXIRI±贝伐珠单抗化疗（2A证据，I级专家推荐）**”，“**对于姑息治疗的BRAF 突变mCRC患者，如果患者适合强烈化疗，推荐一线FOLFOXIRI±贝伐珠单抗化疗（1B证据，II级专家推荐）**”。那么，在真实世界晚期肠癌一线化疗决策中，选择较为“激进”的FOLFOXIRI方案能否给BRAF突变的mCRC患者带来更多生存获益？一项来自美国结肠癌患者的真实世界研究或许能给我们一些新的启示。

最近，一项来自美国晚期结肠癌患者的真实数据报道了BRAF检测率，以及患者应用FOLFOXIRI方案的比例，根据BRAF突变状态和一线治疗分层比较了mCRC的生存结果。资料来源于美国EHR（Flatiron Health electronic health record）数据库，对2013年至2018年期间，280家癌症诊所诊断为mCRC的患者进行了回顾性分析^[2]，依据BRAF表达状态分为三组：BRAF野生型、BRAF突变型、BRAF未知。其中，BRAF突变组作为本次研究的主要研究对象，进一步按照一线化疗方案将BRAF突变组分为双药化疗±贝伐珠单抗组和三药化疗±贝伐珠单抗组(图1)。最终采用Kaplan-Meier估计值及相应的log-rank检验和Cox比例风险模型比较上述BRAF突变状态和一线化疗分层分组患者的生存结局。

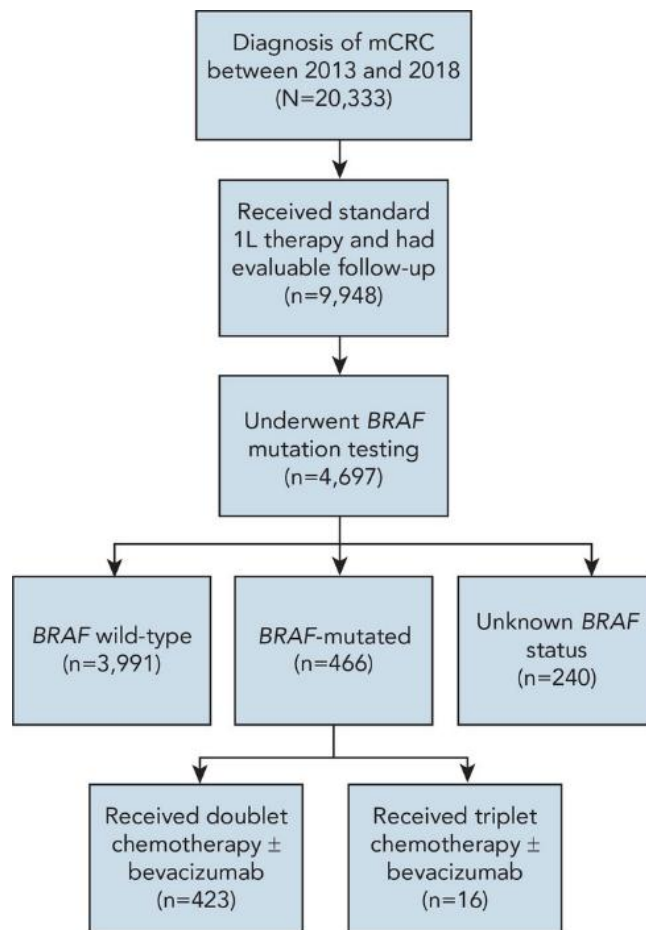


图 1. 患者队列选择流程图

如图 1 所示，在纳入的 4697 例患者中，3991 例（89.5%）为 BRAF 野生型（BRAFWt），466 例（10.5%）为 BRAF 突变型（BRAFmt）mCRC。

表 1. 患者的基本特征

Table 1. Patient Characteristics			
	BRAF Mutation n (%)	BRAF Wild-Type n (%)	P Value
Total, n	466	3,991	
Mean [SD] age at metastatic diagnosis, y	64 [12]	60 [12]	<.0001
Gender			<.0001
Female	257 (55)	1,681 (42)	
Male	209 (45)	2,310 (58)	
Race/Ethnicity			.018
Asian	9 (2)	90 (2)	
Black or African American	24 (5)	368 (10)	
Hispanic or Latino	1 (0)	12 (0)	
Other	45 (10)	395 (11)	
White	325 (74)	2,505 (68)	
Missing	35 (8)	312 (8)	
Year of metastatic diagnosis			.34
2013	37 (8)	315 (8)	
2014	55 (12)	446 (11)	
2015	96 (21)	660 (17)	
2016	97 (21)	872 (22)	
2017	104 (22)	953 (24)	
2018	77 (17)	745 (19)	
KRAS status			<.0001
Mutated	34 (7)	1,562 (39)	
Wild-type	338 (73)	1,800 (45)	
Unknown	94 (21)	629 (16)	
MMR/MSI status			<.0001
MSI-H/MMR-D	76 (16)	111 (3)	
MSS or MMR proficient	235 (50)	2,472 (62)	
Unknown	155 (33)	1408 (31)	
ECOG performance status			.12
0	154 (33)	1,511 (38)	
1	140 (30)	1,162 (29)	
2	41 (9)	246 (6)	
3–4	4 (1)	45 (1)	
Missing	127 (27)	1,027 (26)	
Disease presentation			.5
De novo metastatic disease	156 (33)	1,277 (32)	
Recurrent disease	309 (66)	2,712 (68)	
Type of standard 1L therapy received			.13
FOLFOX/CAPEOX/FOLFIRI	121 (26)	1,082 (27)	
FOLFOX/CAPEOX/FOLFIRI + Bev	302 (65)	2,491 (62)	
FOLFOX/CAPEOX/FOLFIRI + anti-EGFR	27 (6)	305 (8)	
FOLFOXIRI	1 (0)	35 (1)	
FOLFOXIRI + Bev	15 (3)	74 (2)	
FOLFOXIRI + anti-EGFR	0 (0)	4 (0)	

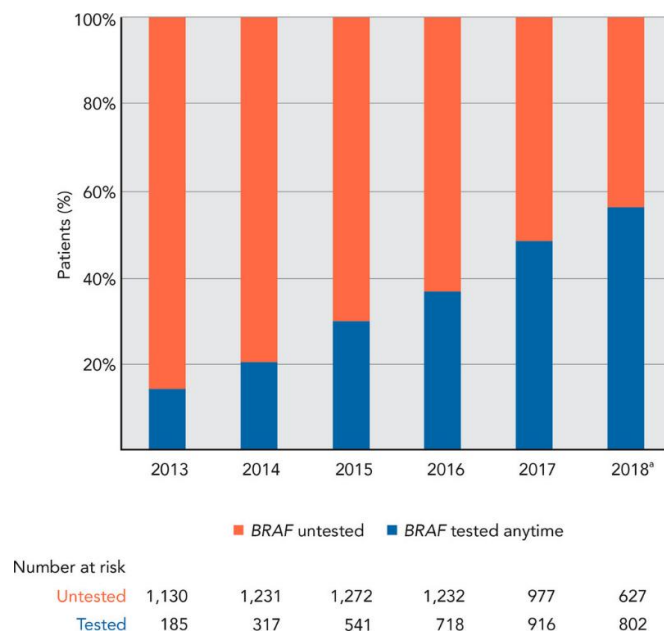


图 2. 2013-2018 年所记录的 BRAF 检测情况

如图 2 所示，所记录的 BRAF 状态逐年上升，2018 年也仅有 56% 的 mCRC 曾记录检测过 BRAF 突变状态。

BRAFmt 组的中位总生存期 (OS) 为 15.4 个月，而 BRAFwt 组为 28.1 个月 (HR=0.48; 95%CI, 0.41-0.56; $P<0.001$, 图 3)。在 BRAFmt 患者中，仅有 3% 的比例接受了一线 FOLFOXIRI±贝伐单抗，患者中位 OS 为 13.8 个月，而接受两药化疗±贝伐单抗的患者中位 OS 为 15.5 个月($P=0.38$)。在 BRAFmt 的患者中，倾向加权分析显示，FOLFIRI+贝伐单抗 (HR=0.90; 95%CI: 0.58-1.39; $P=0.63$) 或者 FOLFOX/CAPEOX+贝伐单抗方案 (HR=0.81; 95%CI: 0.52-1.26; $P=0.35$) 与单独两药化疗相比，患者的 OS 并没有显著改善 (图 4)。

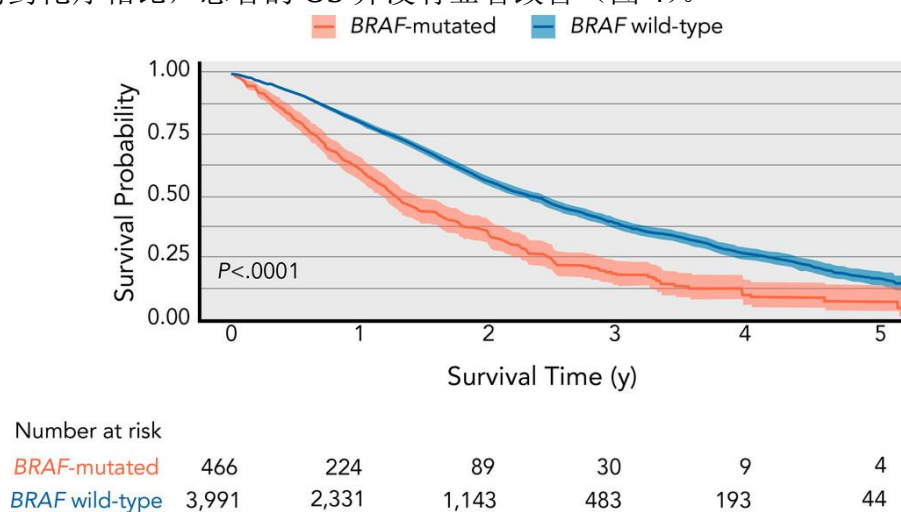


图 3. BRAF 基因状态与患者生存关系

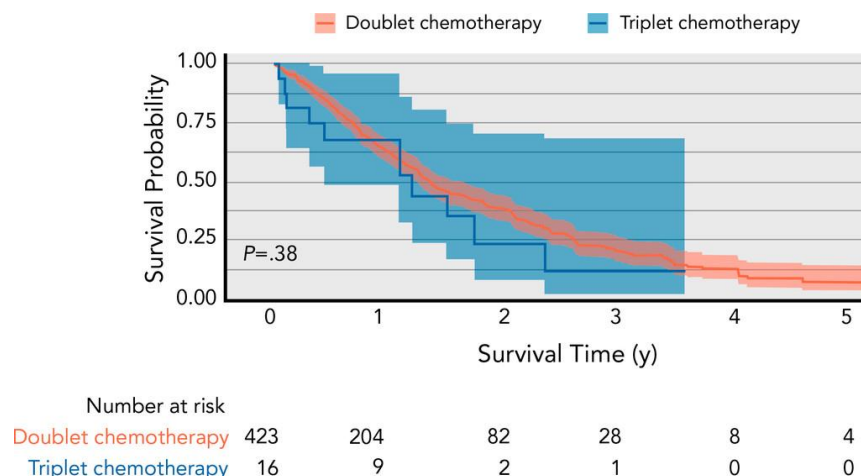


图 4. 三药/两药化疗与患者生存关系

那么，FOLFOXIRI联合抗血管治疗在BRAFmt晚期结肠癌的地位究竟如何？在晚期肠癌患者中也已开展较多化疗联合贝伐珠单抗相关临床试验，其中多数的研究结论均与此次Trunk团队的报道“不谋而合”。II期临床试验显示，FOLFOXIRI治疗BRAFmt mCRC的中位OS为24.1个月^[3]。TRIBE研究比较了一线使用FOLFOXIRI+贝伐单抗对于FOLFIRI+贝伐单抗在mCRC患者中的疗效（图5）。三药组好于两药组（中位OS分别为29.9个月、25.8个月；HR=0.80；95%CI: 0.65–0.98, P=0.03），但三药毒性增加，并且生存获益似乎与BRAF突变无关^[4]。与RAS野生型组相比，BRAF突变组的HR较低（0.54），这类患者似乎获益更大（表2）。然而，该研究招募的BRAFmt患者不多（28例，其中两药组12例，三药组16例）。BRAF和RAS双野生型（wt）组的中位OS为37.1个月（95%CI: 29.7-42.7），而RAS突变阳性亚组中位OS25.6个月（HR=1.49, 95%CI: 1.11-1.99; 95%CI: 22.4-28.6），BRAFmt组的中位OS为13.4个月（HR=2.79; 95%CI: 1.75–4.46; 95%CI: 8.2-24.1, P=0.0001）。这些结果再次显示与BRAFmt mCRC预后差。

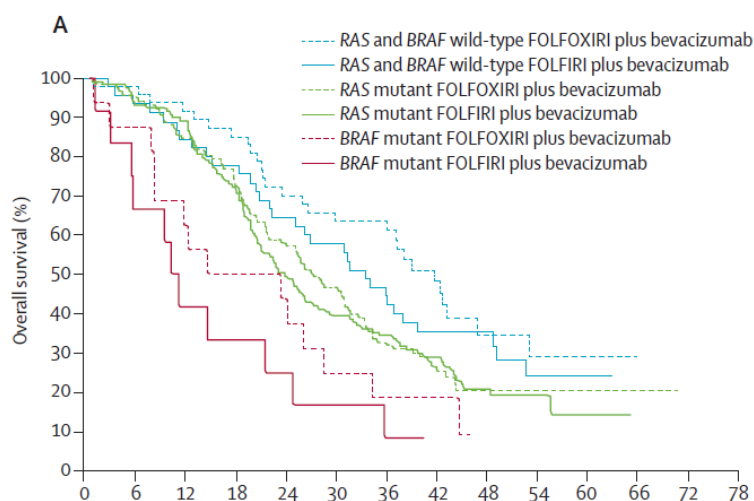


图5. 不同RAS、BRAF状态以及治疗方案与患者生存关系

表2. 不同RAS、BRAF状态以及治疗方案与患者OS/PFS关系

	Overall survival			Progression-free survival			Best response		
	Median (months)	Hazard ratio	p value	Median (months)	Hazard ratio	p value	Overall response	Odds ratio	p value
Intention-to-treat population									
FOLFIRI plus bevacizumab (n=256)	25.8 (22.5-29.1)	0.80 (0.65-0.98)	0.03	9.7 (9.2-10.9)	0.77 (0.65-0.93)	0.006	139 (54%)	1.59 (1.10-2.28)	0.013
FOLFOXIRI plus bevacizumab (n=252)	29.8 (26.0-34.3)	..	..	12.3 (11.0-13.3)	..	..	164 (65%)	..	..
Extended RAS and BRAF subgroup population									
FOLFIRI plus bevacizumab (n=176)	24.9 (21.1-29.1)	0.84 (0.66-1.07)	0.16	9.8 (9.2-11.2)	0.80 (0.64-0.99)	0.042	98 (56%)	1.46 (0.94-2.26)	0.089
FOLFOXIRI plus bevacizumab (n=181)	28.6 (25.4-33.6)	..	..	12.1 (10.5-13.2)	..	..	117 (65%)	..	..
RAS and BRAF wild-type subgroup									
FOLFIRI plus bevacizumab (n=45)	33.5 (22.3-39.7)	0.77 (0.46-1.27)	0.52*	12.2 (9.5-14.4)	0.85 (0.55-1.30)	0.68*	27 (60%)	1.17 (0.50-2.75)	0.63*
FOLFOXIRI plus bevacizumab (n=48)	41.7 (30.1-53.1)	..	..	13.7 (10.1-18.1)	..	..	31 (65%)	..	..
BRAF-mutation-positive subgroup									
FOLFIRI plus bevacizumab (n=12)	10.7 (3.1-24.8)	0.54 (0.24-1.20)	..	5.5 (1.6-11.2)	0.57 (0.27-1.23)	..	5 (42%)	1.82 (0.38-8.78)	..
FOLFOXIRI plus bevacizumab (n=16)	19.0 (8.2-28.6)	..	..	7.5 (5.1-15.0)	..	..	9 (56%)	..	..
RAS-mutation-positive subgroup									
FOLFIRI plus bevacizumab (n=119)	23.9 (20.5-27.9)	0.88 (0.65-1.18)	..	9.5 (8.8-11.1)	0.78 (0.60-1.02)	..	66 (55%)	1.55 (0.91-2.62)	..
FOLFOXIRI plus bevacizumab (n=117)	27.3 (22.0-31.3)	..	..	12.0 (10.3-13.2)	..	..	77 (66%)	..	..
RAS wild-type subgroup									
FOLFIRI plus bevacizumab (n=57)	26.8 (20.5-35.9)	0.78 (0.51-1.20)	0.66†	11.0 (9.0-12.4)	0.84 (0.58-1.21)	0.77†	32 (56%)	1.28 (0.61-2.69)	0.66†
FOLFOXIRI plus bevacizumab (n=64)	37.1 (24.1-42.7)	..	..	12.8 (9.6-16.0)	..	..	40 (63%)	..	..
Data are median (95% CI), hazard ratio (95% CI), n (%), or odds ratio (95% CI). FOLFIRI=fluorouracil, leucovorin, and irinotecan. FOLFOXIRI=fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan. *p values for interaction for comparisons among the RAS and BRAF wild-type vs BRAF-mutation-positive vs RAS-mutation-positive subgroups. †p values for the comparisons among the RAS wild-type vs RAS-mutation-positive subgroups.									
Table 2: Efficacy results in RAS and BRAF subgroups									

而后开展的TRIBE2研究^[5]并没有证实三联疗法对BRAF突变的mCRC患者的益处 (HR=1.23; 95%CI, 0.72-2.09)。该研究探索了晚期结肠癌一线方案进展后, 后线选择三药继续使用还是更换新的化疗方案。试验分两组: 试验组一线采用FOLFOXIRI+贝伐珠单抗, 疾病进展后还是同样的三药方案治疗; 对照组采用常规治疗, 即一线治疗为两药mFOLFOX6+贝伐珠单抗, 进展后换为FOLFIRI (5-FU+伊立替康+贝伐珠单抗)。结果显示, 一线治疗进展后继续采用FOLFOXIRI+贝伐珠单抗方案患者的OS较长, 中位OS分别为27.4个月 (95% CI: 23.7-30.0)、

22.5个月（95% CI: 20.7-24.8），（HR=0.82，95% CI: 0.68–0.98， $P=0.032$ ）（图6）。主要的研究终点PFS2（从随机分组到下次治疗的客观肿瘤进展或任何原因死亡的时间）分别为三药组19.2个月（95% CI: 17.3-21.4）、两药组16.4个月（95% CI: 15.1-17.5），（HR=0.74，95% CI: 0.63–0.88， $P=0.0005$ ）。

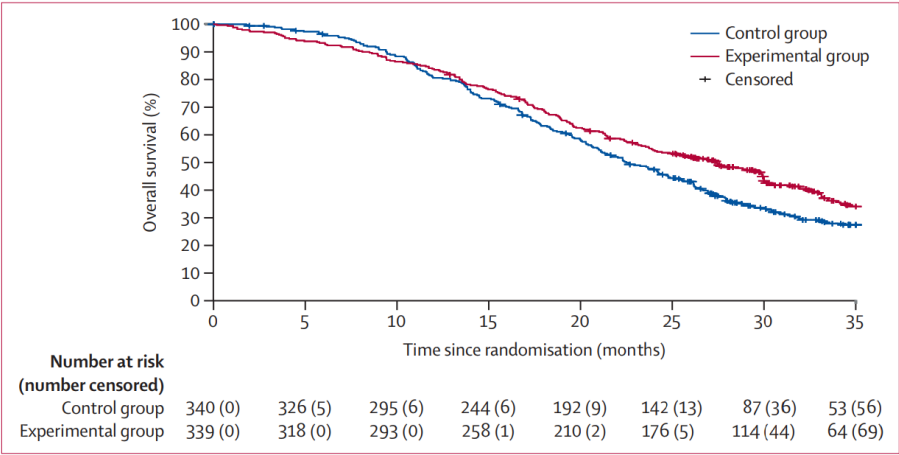


图6. 不同化疗方案与患者OS的关系

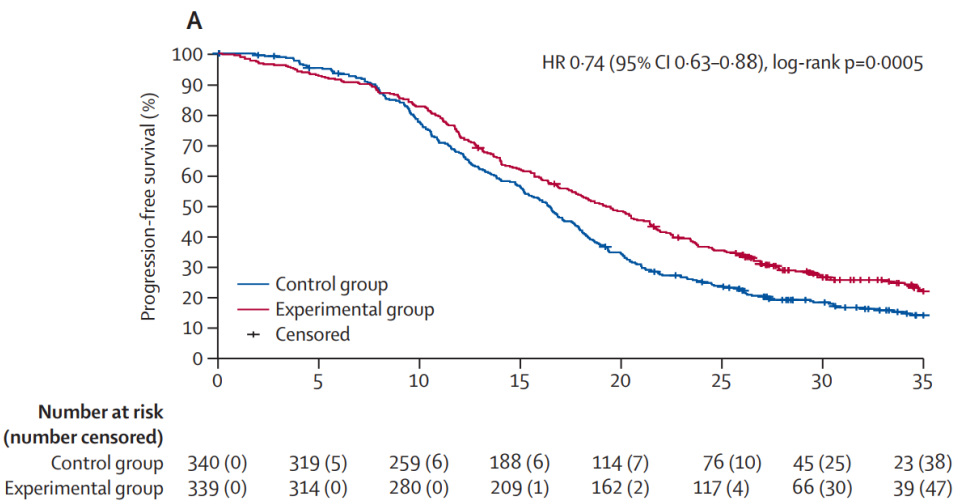


图7. 不同化疗方案与患者PFS2的关系

最近一项针对不可切除mCRC患者的荟萃分析显示^[6]，三联化疗+贝伐单抗对比两药化疗+贝伐单抗治疗mCRC的OS有改善。**然而，对于BRAFmt患者，三联疗法并没有看到理想的获益（图8）。**

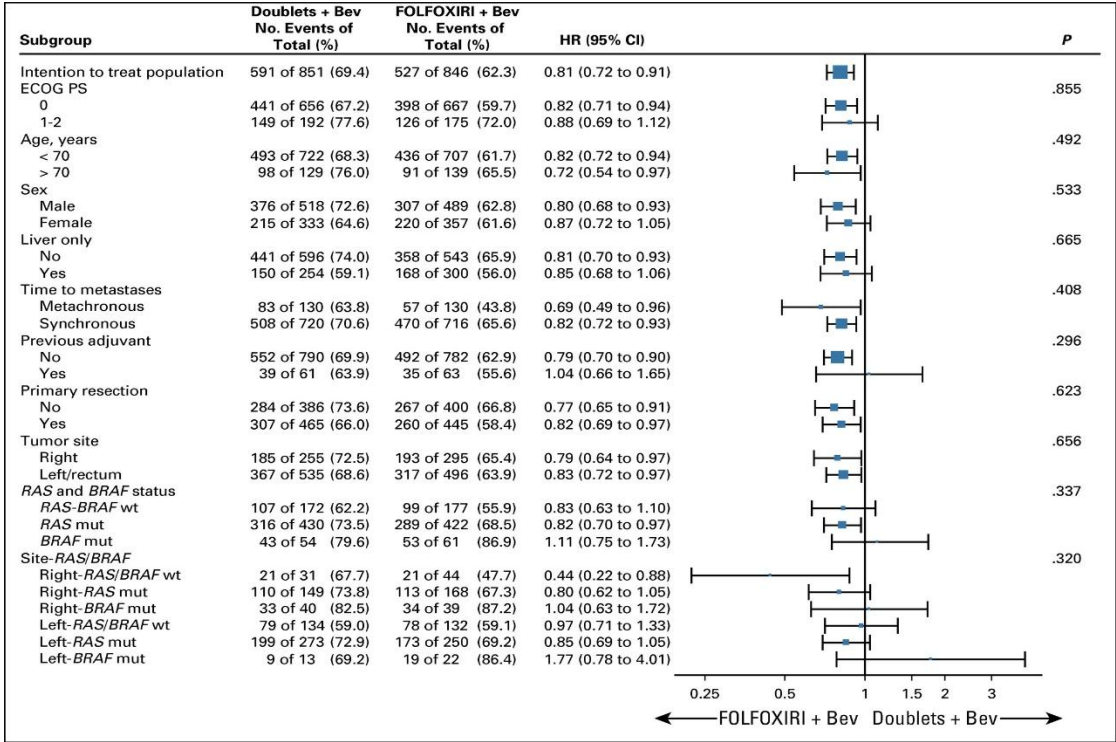


图8. Meta分析比较两药/三药+贝伐单抗与患者OS关系

再者，除去化疗方案影响，抗血管生成药物对于BRAFmt突变的mCRC患者又能带来何种获益呢？

抗血管治疗的一线标准地位

在临床实践中，对于BRAFmt突变患者患者，化疗联合抗血管生成靶向药是标准方案之一，既往的临床研究数据提示抗血管生成药物在BRAFmt患者治疗中的作用不一^[7-9]。回顾性分析表明，联合应用贝伐单抗可以提高BRAFmt肿瘤患者的生存率。AVF2107g试验中^[8]，mCRC中1L使用贝伐单抗联合IFL方案，结果表明，贝伐单抗组患者mOS为20.3个月，中位无进展生存期（mPFS）为10.6个月，分别比安慰剂组增加了4.7个月和4.4个月，患者死亡风险下降34%。**BRAFmt组有生存率改善 (15.9vs7.9; HR, 0.11; 95%CI, 0.01–1.06)，但样本量较少，仅有10例BRAFmt患者纳入本分析。**

抗血管治疗的二线及维持治疗

当化疗联合贝伐珠单抗治疗病情进展的时候，二线可以采用贝伐珠单抗跨线治疗（ML18147 研究^[10]），除此之外，换用其它抗血管生成药物效果如何？

在二线治疗中，2012年8月，阿柏西普与FOLFIRI联合使用获批，该批准基于双盲 III 期VELOUR 试验^[9]，该试验将1226名先前接受奥沙利铂治疗的患者随机分为 FOLFIRI+阿柏西普组，FOLFIRI+安慰剂组。阿柏西普组的mOS为13.5个月，而安慰剂组为12.06个月（ $P=0.0032$ ，图9A）。mPFS（6.90 vs 4.67m，图9B），和ORR（19% vs 11.1%； $P=0.0001$ ）也有所改善。**联合用药组，*BRAF*mt患者（ $n=36$ ）的OS有改善的趋势（10.3个月vs5.5个月；95%CI，0.16–1.09）。**

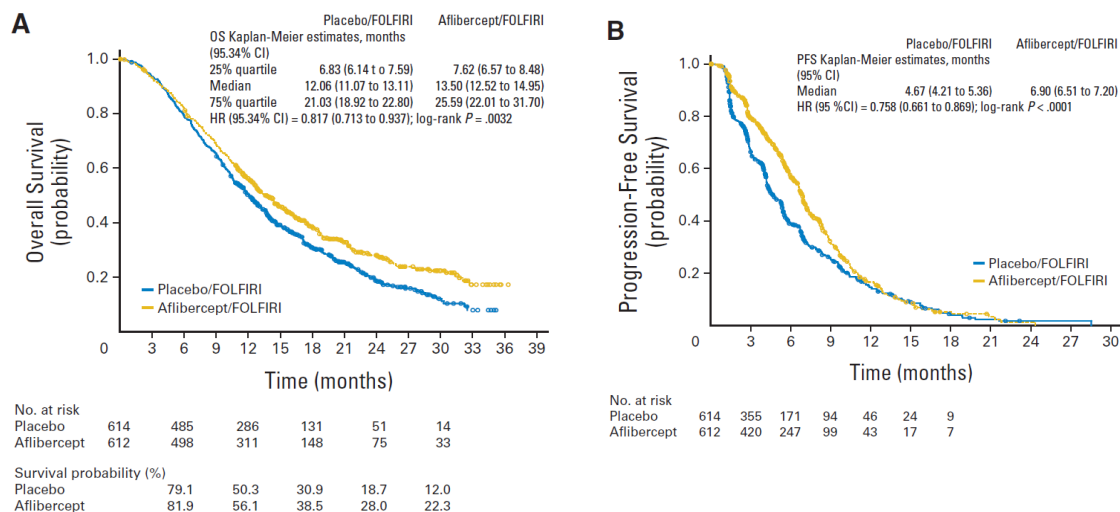


图9. VELOUR试验患者OS、PFS生存曲线

RAISE 研究是一项全球多中心、随机双盲安慰剂对照的 III 期临床研究^[11]，分析转移性结直肠癌在一线含贝伐珠单抗治疗进展后，二线应用化疗联合雷莫芦单抗能否延长患者生存。1072 名患者在接受贝伐单抗、奥沙利铂和氟嘧啶一线治疗疾病进展后被随机分为雷莫芦单抗+FOLFIRI 以及安慰剂+FOLFIRI。雷莫芦单抗+FOLFIRI 组显著延长 mOS（13.3 vs 11.7m； $P=0.0219$ ），mPFS 也显著改善（7.0 vs 4.5m； $P=0.0005$ ）。因此，与阿柏西普一样，雷莫芦单抗联合 FOLFIRI 或伊立替康也被批准用于晚期结肠癌二线维持治疗。**在 *BRAF*mt 亚群（ $n=41$ ）中，单抗组的 OS 改善趋势无统计学意义（ $HR=0.54$ ；95%CI：0.25–1.139，9.0 vs 4.2m； $P=0.1030$ ），PFS 亦无统计学差异（ $HR=0.55$ ；95%CI：0.28–1.08，5.7vs 2.7m； $P=0.0826$ ）。**

表 3. RAISE 研究 RAS/RAF 突变状态亚组分析

Sub-group	Treatment arm ^a	n	Overall survival			Progression-free survival		
			Median (months)	HR (95% CI) P-value ^b	Interaction P-value ^b	Median (months)	HR (95% CI) P-value ^b	Interaction P-value ^b
RAS/BRAF wild-type ^c	Ramucirumab	149	16.2	0.86 (0.64–1.14) P=0.2899	0.523	5.7	0.78 (0.61–1.00) P=0.0512	0.655
	Placebo	143	15.5			5.7		
RAS mutant ^c	Ramucirumab	285	12.9	0.86 (0.71–1.04) P=0.1110	0.276	5.7	0.81 (0.68–0.97) P=0.0209	0.578
	Placebo	294	11.5			4.3		
BRAF mutant ^c	Ramucirumab	20	9.0	0.54 (0.25–1.13) P=0.1030	0.276	5.7	0.55 (0.28–1.08) P=0.0826	0.578
	Placebo	21	4.2			2.7		
Left-sided CRC	Ramucirumab	353	14.5	0.81 (0.68–0.97) P=0.0188	0.276	6.0	0.78 (0.66–0.91) P=0.0014	0.578
	Placebo	346	12.0			4.4		
Right-sided CRC	Ramucirumab	154	12.7	0.97 (0.75–1.26) P=0.8242	0.276	5.6	0.86 (0.67–1.08) P=0.1955	0.578
	Placebo	159	11.6			4.5		

来自美国真实世界的数据分析证实了 BRAF 突变状态可以预测 mCRC 患者预后不良，但 FOLFOXIRI 方案在美国尚未被广泛采用。结合既往在晚期肠癌患者中开展的一系列临床研究，我们可以得到以下几点启示：

- 真实世界数据的分析与之前的结果一致，与 BRAF 野生型患者相比，BRAF 突变的患者年龄较大，女性多见，KRAS 突变率低（BRAF、KRAS 双突变占 7%），更有可能出现 dMMR 或 MSI-H。针对具有上述临床特征的 mCRC 患者应在确诊后及时进行 BRAF 突变状态检测；
- 真实世界的数据再次证实存在 BRAF 突变 mCRC 患者预后差（野生型 28.1 个月，突变型 15.4 个月）。因此常规开展晚期肠癌患者的 BRAF 突变状态检测十分必要；
- 尽管 BRAF 检测率从 2013 年的 14.3% 增至 2018 年的 56%，仍有近半数 mCRC 患者没有进行 BRAF 突变检测，参照 BRAF 突变状态的预后价值，为更好的指导临床决策，需进一步提高 BRAF 突变检测率；
- 在美国，尚未广泛采用一线三联化疗联合贝伐单抗治疗 BRAF 突变的 mCRC，并没有看出不同的一线治疗策略在 BRAF 突变的 mCRC 患者之间存在 OS 差异。
- 仅有少部分临床研究中的小样本量亚组分析可提示化疗联合抗血管治疗给 BRAF 突变 mCRC 患者带来生存获益，因此可针对 mCRC 患者中的 BRAF 突变人群，设计并开展大样本量临床研究，提供 1A 证据支持。

参考文献

1. Wang J, Shen J, Huang C, et al. Clinicopathological significance of BRAF V600E mutation in colorectal cancer: an updated meta-analysis. *J Cancer*. 2019, 10(10):2332-2341.
2. Trunk A, Braithwaite M, Nevala-Plagemann C, et al. Real-World Outcomes of Patients With BRAF-Mutated Metastatic Colorectal Cancer Treated in the United States. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022, 20(2):144-150.
3. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2014, 50(1): 57-63.
4. 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. *Lancet Oncol*. 2015, 16(13):1306-1315.
5. Cremolini C, Antoniotti C, Rossini D, et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol*. 2020, 21(4): 497-507.
6. Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, et al. Individual patient data meta analysis of FOLFOXIRI plus bevacizumab versus doublets plus bevacizumab as initial therapy of unresectable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2020 Aug 20;JCO2001225. doi: 10.1200/JCO.20.01225
7. 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. *Lancet Oncol*. 2014, 15(10):1065-1075.
8. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004, 350(23):2335-2342.
9. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III

randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol.* 2012, 30(28):3499-3506.

10. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, Österlund P, Greil R, Van Cutsem E, von Moos R, Viâtez JM, Bouché O, Borg C, Steffens CC, Alonso-Orduña V, Schlichting C, Reyes-Rivera I, Bendahmane B, André T, Kubicka S; ML18147 Study Investigators. *Lancet Oncol.* 2013, 14(1): 29-37.
11. Yoshino T, Portnoy DC, Obermannová R, et al. Biomarker analysis beyond angiogenesis: RAS/RAF mutation status, tumour sidedness, and second-line ramucirumab efficacy in patients with metastatic colorectal carcinoma from RAISE-a global phase III study. *Ann Oncol.* 2019, 30(1):124-131.