

如何选择初始不可切除的结直肠癌肝转移患者 一线全身治疗策略:CAIRO5 研究结果解读

蔡奕波¹, 谢 丽²

(1. 浙江省肿瘤医院, 中国科学院杭州医学研究所, 浙江 杭州 310022;

2. 上海交通大学医学院临床研究中心, 上海 200025)

摘要:CAIRO5 是一项开放标签、多中心、随机、对照Ⅲ期研究,旨在比较对于初始不可切除的结直肠癌肝转移(colorectal cancer liver metastases, CRLM)患者,目前临床常用的一线全身治疗策略的疗效及安全性。该研究在2014年11月13日至2022年1月31日期间在荷兰46个和比利时1个二/三级医疗中心进行。根据原发部位及基因状态进行分层随机分组,右侧原发性肿瘤部位或RAS或者BRAF^{V600E}突变肿瘤患者随机分配(1:1)接受FOLFOX或FOLFIRI联合贝伐单抗(A组)或者FOLFOXIRI联合贝伐单抗(B组)。左侧肿瘤且RAS和BRAF^{V600E}野生型肿瘤患者随机分配(1:1)接受FOLFOX或FOLFIRI联合贝伐单抗(C组)或者FOLFOX或FOLFIRI联合帕尼单抗(D组)。主要研究终点是ITT人群的无进展生存期。本研究共纳入530例初始不可切除的CRLM患者,其中A组148例(28%),B组146例(28%),C组118例(22%),D组118例(22%)。C组和D组因研究失败而提前关闭。右侧原发性肿瘤部位或者RAS或BRAF^{V600E}突变肿瘤患者中,与FOLFOX或FOLFIRI加贝伐单抗治疗组相比较,FOLFOXIRI联合贝伐单抗治疗组可以延长中位无进展生存期(10.6个月vs 9.0个月, $P=0.032$),降低CRLM患者的疾病进展或死亡风险23%。而在左侧肿瘤且RAS和BRAF^{V600E}野生型肿瘤患者中,FOLFOX或FOLFIRI联合贝伐单抗治疗组和FOLFOX或FOLFIRI联合帕尼单抗治疗组之间中位无进展生存期无统计学差异(10.8个月vs 10.4个月, $P=0.46$)。在安全性方面,FOLFOXIRI联合贝伐单抗治疗组严重不良事件(≥ 3 级)明显高于FOLFOX或FOLFIRI加贝伐单抗治疗组(52%vs 31%),其中最常见的是中性粒细胞减少症,同时FOLFOXIRI联合贝伐单抗治疗组报告了7例与治疗相关死亡病例,显著高于其他治疗组。在左侧肿瘤且RAS和BRAF^{V600E}野生型肿瘤患者中,FOLFOX或FOLFIRI中加入帕尼单抗,相比较于贝伐单抗,并未显示临床获益,但与更高的严重不良事件(≥ 3 级)发生率相关。CAIRO5研究结果提示,对于右半结肠或者RAS或BRAF^{V600E}突变型初始不可切除CRLM患者,FOLFOXIRI联合贝伐单抗是首选治疗方案;而对于左半结肠RAS和BRAF^{V600E}野生型患者,在FOLFOX或FOLFIRI的基础上联合帕尼单抗对比贝伐单抗并未能获得更好的临床疗效,且将增加治疗相关毒性。

关键词:结直肠癌肝转移;肿瘤部位;RAS/BRAF基因突变;治疗策略

中图分类号:R735.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2023)09-0799-10

doi:10.11735/j.issn.1671-170X.2023.09.B014

How to Choose the First-Line Systemic Treatment Strategies for Patients with Initially Unresectable Colorectal Cancer Liver Metastases: Interpretation of CAIRO5 Study Results

CAI Yibo¹, XIE Li²

(1. Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou Institute of Medicine (HIM), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China; 2. Clinical Research Center, Shanghai JiaoTong University School of Medicine, Shanghai 200025, China)

Abstract: CAIRO-5 is an open-label, multi-center, randomized, controlled phase III study designed to compare the efficacy and safety of currently most active first-line systemic treatment strategies in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases (CRLM). The study was conducted in Dutch 46 and Belgian 1 secondary/tertiary centers between November 13, 2014 and January 31, 2022. Stratified randomization was performed according to the primary tumor site and gene status. Patients with right-sided primary tumor, or RAS or BRAF^{V600E} mutated tumors were randomly assigned (1:1) to receive FOLFOX or FOLFIRI plus bevacizumab (group A) or FOLFOXIRI plus bevacizumab (group B). Patients with left-sided and RAS and BRAF^{V600E} wild-type tumors were randomly assigned (1:1) to receive FOLFOX or FOLFIRI plus bevacizumab (group C) or FOLFOX or FOLFIRI plus panitumumab (group D). The primary outcome was progression-free survival in the intention-to-treat population. A total of 530 patients with initially unresectable CRLM were enrolled in this study, including 148 cases (28%) in group A, 146 cases (28%) in group B, 118 cases (22%) in group C, and 118 cases in group D (22%). Groups C and D were prematurely closed for futility. Among patients with right-sided primary tumor, or RAS or BRAF^{V600E} mutated tumors, treatment with FOLFOXIRI plus bevacizumab prolonged median progression-free survival compared with FOLFOX or FOLFIRI plus bevacizumab (10.6 months vs 9.0 months, $P=0.032$), reducing the risk of disease progression or death in patients with CRLM by 23%. For patients with left-sided, and RAS and BRAF^{V600E} wild-type tumors, there was no statistically significant difference in median progression-free survival between group C and group D (10.8 months vs 10.4 months,

通信作者:谢 丽, E-mail: xielijenny@sjtu.edu.cn

收稿日期:2023-09-05

$P=0.46$). In terms of safety, the serious adverse events (grade ≥ 3) in group B were significantly higher than those in group A (52% vs 31%). The most common grade 3~4 event was neutropenia. Remarkably, 7 treatment-related deaths were reported in group B, which was significantly higher than in the other treatment groups. In patients with left-sided, and *RAS* and *BRAF*^{V600E} wild-type tumors, the addition of panitumumab to FOLFOX or FOLFIRI did not show clinical benefit compared with bevacizumab, but was associated with higher incidence of serious adverse events ($\geq$ grade 3). The results of the CAIRO5 study suggest that FOLFOXIRI combined with bevacizumab is the preferred treatment option for initial unresectable CRLM with right-sided primary tumor, or *RAS* or *BRAF*^{V600E} mutated tumors. In patients with left-sided and *RAS* and *BRAF*^{V600E} wild-type tumors, combining panitumumab on the basis of FOLFOX or FOLFIRI did not have a survival benefit than bevacizumab, while increasing treatment-related toxicity.

Subject words: colorectal cancer liver metastasis; tumor location; *RAS/BRAF* gene mutation; treatment strategies

1 研究背景

对于初始不可切除的结直肠癌肝转移(colorectal cancer liver metastases, CRLM)患者,通过全身诱导治疗(化疗或者靶向药物)缩小转移病灶或有机会接受根治性局部治疗(手术切除、局部消融治疗)。目前,不可切除肝转移病灶的判断标准仍尚未达成共识。从技术层面考虑,如肝转移灶受累过多肝段或侵袭肝血管/胆管,则认为该转移灶不可切除。此外,基于既往研究中 CRLM 患者的亚组分析结果难以被合理解释,原因包括尚未明确的不可切除肝转移灶判断标准、缺失的肝切除术后长期生存数据、研究人群 *RAS*、*BRAF*^{V600E} 突变状态及试验设计差异导致的研究异质性等^[1]。前期研究结果表明抗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)治疗仅对 *RAS* 和 *BRAF*^{V600E} 野生型以及左半结肠肿瘤患者具有更为显著的治疗效果^[2]。因此,肿瘤原发部位、*RAS*、*BRAF*^{V600E} 突变状态是制定 CRLM 一线转化治疗策略的重要考量因素^[2-3]。

数项前瞻性研究结果显示,对于初始不可切除 CRLM 患者进行全身诱导治疗后,约 11%~57% 患者的肝转移灶可成功转化为可切除病灶^[1]。但是上述研究并未能阐明适用于 CRLM 最佳的一线转化治疗方案,而且同样地无法对研究结果做出合理解释。本文解读的 CAIRO5 研究旨在为初始不可切除的 CRLM 患者全面、精准地探索最佳的一线转化治疗策略^[4]。

2 研究方法

2.1 研究设计及患者

CAIRO5 是一项开放标签、多中心、随机 III 期临床研究,同时在荷兰 46 个二级/三级医学中心和比利时 1 个三级医学中心招募患者。该研究在 ClinicalTrials.gov (NCT02162563) 和欧洲临床试验数据库 (2013-005435-24) 中注册。

患者入组标准:年龄 ≥ 18 岁;组织病理学证实的结直肠癌;明确的 *RAS* 和 *BRAF*^{V600E} 突变状态;既往未经治疗且不可切除肝转移;WHO 评分为 0~1;预期寿命超过 12 周;无手术或消融禁忌证;原发灶可切除;骨髓功能正常;肝肾功能正常等。排除标准包括:存在肝外转移灶、严重的合并症或其他阻碍研究治疗安全管理的情况;随机分组前 12 个月内发生重大心血管事件(心肌梗死,严重或不稳定型心绞痛,充血性心力衰竭,脑血管意外);高血压控制不佳;既往接受过全身治疗或转移灶局部治疗;既往接受过辅助治疗(随机分组前完成超过 6 个月者除外);既往对研究药物不耐受;孕妇或哺乳期妇女;以及在过去 5 年内患有第二原发恶性肿瘤(任何器官原位癌、基底皮肤细胞癌或第二原发结直肠癌除外)。所有患者在入组前都提供了书面知情同意书。

2.2 随机化分组和盲法

右半结肠或者 *RAS* 或 *BRAF*^{V600E} 突变型 CRLM 患者被随机 1:1 分配至 FOLFOX/FOLFIRI 联合贝伐珠单抗组(A 组)或 FOLFOXIRI 联合贝伐珠单抗组(B

组)。左半结肠肿瘤且 *RAS* 和 *BRAF*^{V600E} 野生型 CRLM 患者被随机 1:1 分配至 FOLFOX/FOLFIRI 联合贝伐单抗组(C组)或 FOLFOX/FOLFIRI 联合帕尼单抗组(D组)。随机化根据结直肠癌肝转移灶的可切除性(潜在可切除 vs 永久不可切除)、血清乳酸脱氢酶浓度(正常水平 vs 异常水平)、化疗方案的选择(伊立替康 vs 奥沙利铂)、*BRAF*^{V600E} 突变状态(野生型 vs 突变型;仅适用于 A 组和 B 组)等因素进行分层。

随机化由荷兰癌症协作组根据 Pocock 最小化随机技术,通过 ALEA 分配软件集中完成。肝脏外科医生和放射科医生对于治疗组分配设盲。最初,随机化分组仅基于 *RAS* 突变状态。试验开始后数据显示右半结肠或 *BRAF*^{V600E} 突变肿瘤患者并没有从抗 EGFR 治疗中获益,这些数据导致了研究方案修订 (Version 7.0),并通过医学伦理委员会批准。

截至 2017 年 2 月,右侧或者 *RAS* 突变或 *BRAF*^{V600E} 突变患者随机分配至 A 组或 B 组,并未分配至 C 组或 D 组;而左半结肠且 *RAS* 和 *BRAF*^{V600E} 野生型患者随机分配至 C 组或 D 组。

2.3 研究方案

研究方案已在前期发表,除了管理问题外,该方案仅因随机化方案修改一次。

贝伐单抗以 5 mg/kg 静脉给药 15~30 min。帕尼单抗以 6 mg/kg 静脉给药(首次给药时间超过 60 min,如果耐受良好,后续给药时间应超过 30 min)。FOLFIRI 方案包括伊立替康(180 mg/m²)静脉注射 60 min,亚叶酸(400 mg/m²)静脉滴注 120 min,然后在 4 min 内静脉滴注氟尿嘧啶(400 mg/m²),随后连续输注氟尿嘧啶 2 400 mg/m²,持续 46 h。FOLFOX 方案由奥沙利铂 85 mg/m² 静脉注射,以及与 FOLFIRI 方案相同的亚叶酸和氟尿嘧啶给药方案组成。FOLFOXIRI 包括伊立替康(165 mg/m²)静脉滴注 60 min,随后奥沙利铂(85 mg/m²)静脉滴注连同亚叶酸(400 mg/m²)静脉滴注 120 min,随后连续滴注氟尿嘧啶(3 200 mg/m²) 46 h。治疗周期每 14 d 重复 1 次,最多 12 个周期,或直到疾病进展或者不可接受的治疗毒性或患者拒绝。如果计划进行局部治疗,则至少在手术前 5 周停用贝伐单抗。在此期间,患者允许接受不含贝伐单抗的额外周期化疗。不使用靶向药物(贝伐单抗或帕尼单抗)的辅助治疗建议在局部肝脏治疗后 12 周内继续进行,以完成计划的 12 个周期

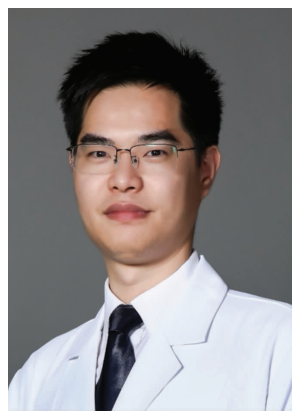
化疗。对于未接受局部治疗的患者,建议在治疗 12 个周期后,采用氟尿嘧啶和亚叶酸联合靶向药物进行维持治疗。疗效评估基于 RECIST 1.1 标准,每 8 周进行 1 次胸部和腹部 CT 扫描,直到疾病进展或死亡。接受局部治疗的 CRLM 患者按照国家指南进行随访,每 6 个月进行肝

脏超声或 CT 扫描,并持续 2 年,然后改每 12 个月进行 1 次,直到手术后 5 年。在每个治疗周期之前,根据不良事件通用术语标准 (CTCAE)4.0 版、PS 评分、体检结果和血压评估不良事件。

来自荷兰和比利时的 15 位肝外科医生和 3 位腹部放射科医生组成了中央审查小组(专家小组)。该小组在基线时根据预先确定的标准评估肝转移灶可切除性,并在接受诱导方案治疗后每 2 个月进行一次评估。基线时,不可切除肝转移灶定义为根据肝脏 CT 或 MRI 扫描显示,仅通过单次手术无法到达 R0 切除的结直肠癌肝转移灶。随访期间,肝转移灶的可切除性在诱导治疗后 8~9 周进行首次评估,随后在局部治疗后 16~18 周和 24~27 周后分别进行第二次和第三次评估。肝转移灶的可切除性评估允许通过局部治疗(即手术结合消融、二步肝切除术和门静脉栓塞)达到 R0 切除且能预留足够的肝脏残余体积。从专家小组随机选择 3 位独立肝外科医生评估肝转移灶可切除性,并根据基线时和随访期间的评估标准将肝转移灶分为 3 类:①可切除;②潜在可切除;③永久不可切除。若在随访期间对于某一肝转移灶评估结果为永久不可切除,则不再对该肝转移灶进行重新评估;若评估为可切除,则需提供局部治疗的详细方案。

2.4 研究终点

该研究的主要终点为无进展生存期(progression-free survival,PFS),次要终点为 R0~1 切除率、次要 PFS、总生存期(overall survival,OS)、客观缓解率(objective response rate,ORR)、毒性反应(CTCAE 4.0 版)、术后并发症(Clavien Dindo 分级系统)、切除



蔡奕波(临床解读)

病灶的病理完全缓解(pathologic complete response, pCR)率、专家小组评估结果与结局的相关性。

2.5 统计学处理

样本量估计参数采用双侧 5% 显著性水平, 包括期中分析, 统计学检验效能设置为 80%, 假设 A 组的中位进展无缓解生存时间为 8.7 个月, C 组为 11.6 个月, 主要研究终点指标 PFS (A 组与 B 组、C 组与 D 组) 的风险比(hazard ratio, HR)为 0.70, 经统计学估计得到 A 组和 B 组需要 257 个事件, C 组和 D 组需要 256 个事件。由数据和安全监测委员会监督计划进行期中分析, 在观察到约 50% 无进展生存事件总数时评估疗效。采用 Hwang-Shih-DeCani α -消耗和 β -消耗函数确定疗效的无效性边界, 控制总体双侧 I 类错误率为 5%^[5]。在疗效期中分析中, $P < 0.006$ 认为具有统计学意义。

疗效和安全性分析采用经过调整的意向治疗分析集(modified intention-to-treat analysis, mITT), 排除了在开始研究治疗前撤回同意或违反重要入组标准(无转移性结直肠癌, 或先前因肝转移而行肝手术的患者)。采用 Kaplan-Meier 方法估计各治疗组的无进展生存曲线, 采用分层 Log-rank 检验进行组间比较。对于 C 组和 D 组, 进行了预定的符合方案分析集分析, 排除了右侧或 $BRAF^{V600E}$ 基因突变的患者, 或两者都有的患者。采用分层 Cox 比例风险模型计算风险比(HR)及 95% 置信区间^[6]。次要终点采用 Fisher 精确检验进行比较, 总生存分析将在统计团队认为数据成熟时进行分析。不同分组之间安全性分析使用 Fisher 精确检验。统计分析采用 SAS(版本 9.4)和 R(版本 4.0.3)软件进行。

3 研究结果

3.1 基线特征及治疗概括

2014 年 11 月 13 日至 2022 年 1 月 31 日共招募 530 例 CRLM 患者入组, 其中男性 327 例(62%)、女性 203 例(38%), 中位年龄 62 岁。530 例入组并被随机分配至 A 组 148 例(28%), B 组 146 例(28%), C 组 118 例(22%), D 组 118 例(22%)(Figure 1)。9 例患者因研究治疗开始前撤回知情同意被剔除, 最终进行修改后意向治疗分析例数为 A 组 147 例, B 组 144 例, C 组 114 例, D 组 116 例。所有治疗组中的大多

数患者均为结直肠癌同时性肝转移, 并且被肝脏专家小组评估为潜在可切除, 通过全身诱导治疗可使肝转移灶退缩从而转化为可切除病灶。所有治疗组中, 肝转移灶中位数 12 枚。

在研究方案修订前, 共计 14 例右半结肠肿瘤或 $BRAF^{V600E}$ 突变型肿瘤患者被随机分配至 C 组或 D 组。直至 2022 年 3 月, 鉴于治疗无效, 研究小组遵循数据及安全监察委员会的建议, 停止 C 组和 D 组患者招募。

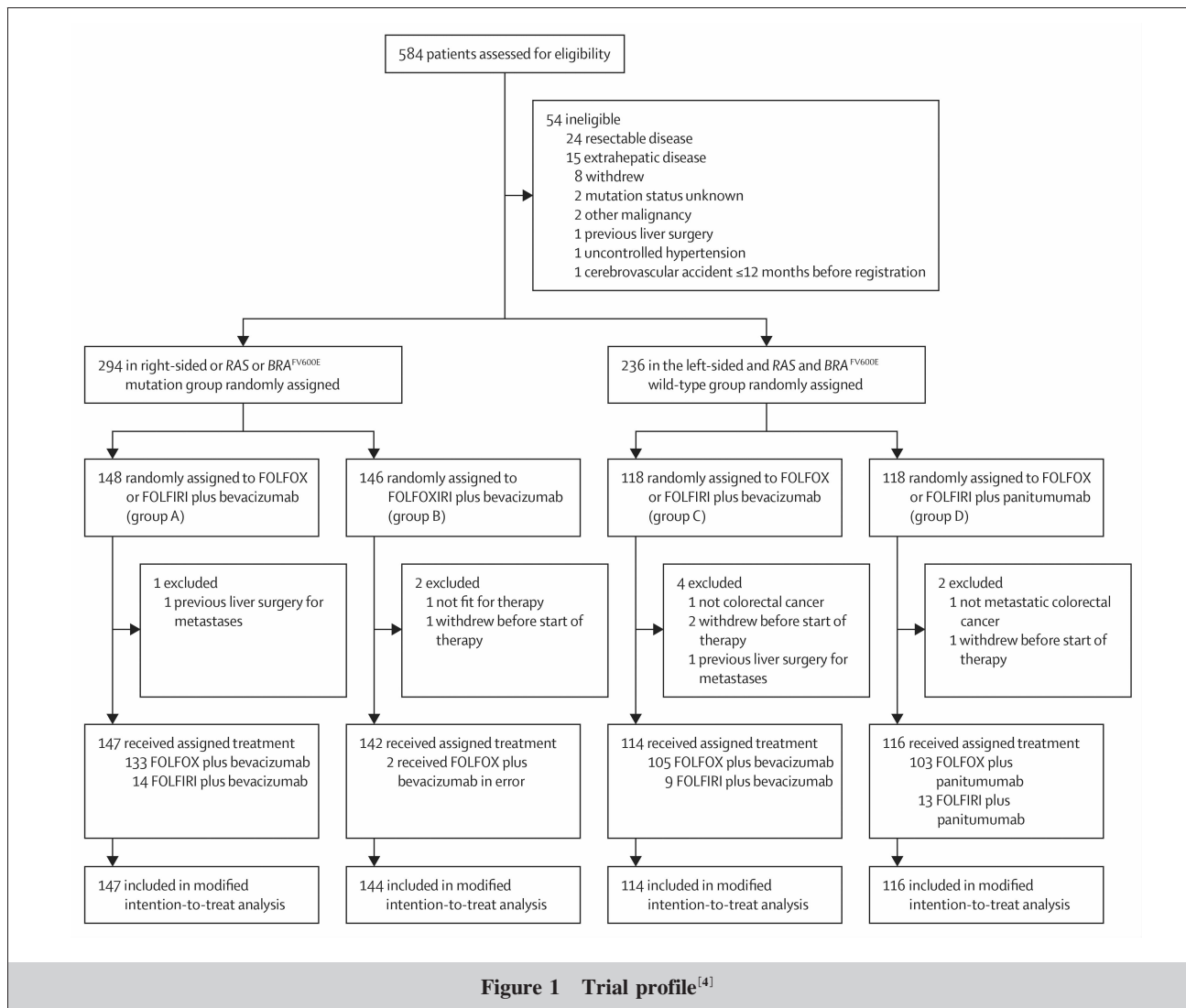
A 组、C 组和 D 组患者均接受最初计划的治疗方案, B 组中 2 例患者接受 FOLFOX 联合贝伐单抗治疗替换了最初计划方案。全身治疗周期(不包括术后和维持治疗)平均数 A 组为 8 个周期(5~11), B 组 8 个周期(5~10), C 组 7 个周期(5~10), D 组 6 个周期(5~9)。A 组 79 例未接受局部治疗的患者中有 22 例(28%)接受了维持治疗; B 组 62 例患者中有 28 例(45%)接受维持治疗; C 组 36 例患者中有 18 例(50%)接受维持治疗; D 组 36 例患者中有 8 例(22%)接受维持治疗。

3.2 主要研究终点 PFS 分析结果

截至分析时, A 组和 B 组中位随访时间为 51.1 个月(95%CI: 47.7~53.1); C 组和 D 组中位随访时间为 49.9 个月(95%CI: 44.5~52.5)。A 组中位 PFS 为 9.0 个月(95%CI: 7.7~10.5), B 组中位 PFS 为 10.6 个月(95%CI: 9.9~12.1), 两组间差异有统计学意义($HR=0.76$, 95%CI: 0.60~0.98, $P=0.032$)。C 组中位 PFS 为 10.8 个月(95%CI: 9.9~12.6), D 组中位 PFS 为 10.4 个月(95%CI: 9.8~13.0), 两组间差异无统计学意义($HR=1.11$, 95%CI: 0.84~1.48, $P=0.46$)(Figure 2)。A 组共报告了 140 例(95%)PFS 事件, 其中, 136 例疾病进展(progressive disease, PD), 4 例死亡; B 组报告了 131 例 PFS 事件(118 例 PD 和 13 例死亡); C 组报告了 99 例 PFS 事件(98 例 PD 和 1 例死亡); D 组报告了 106 例 PFS 事件(100 例 PD 和 6 例死亡)。在所有治疗组中, 接受局部治疗的患者 PFS 均显著性长于未接受局部治疗的患者(A 组: $HR=0.55$, $P=0.0005$; B 组: $HR=0.48$, $P<0.0001$; C 组: $HR=0.52$, $P=0.0023$; D 组: $HR=0.49$, $P=0.0005$)。

3.3 次要研究终点

各治疗组总体反应率为 33%~80%(Table 1)。接受 R0 切除与 R1 切除的患者 PFS 无显著性差异



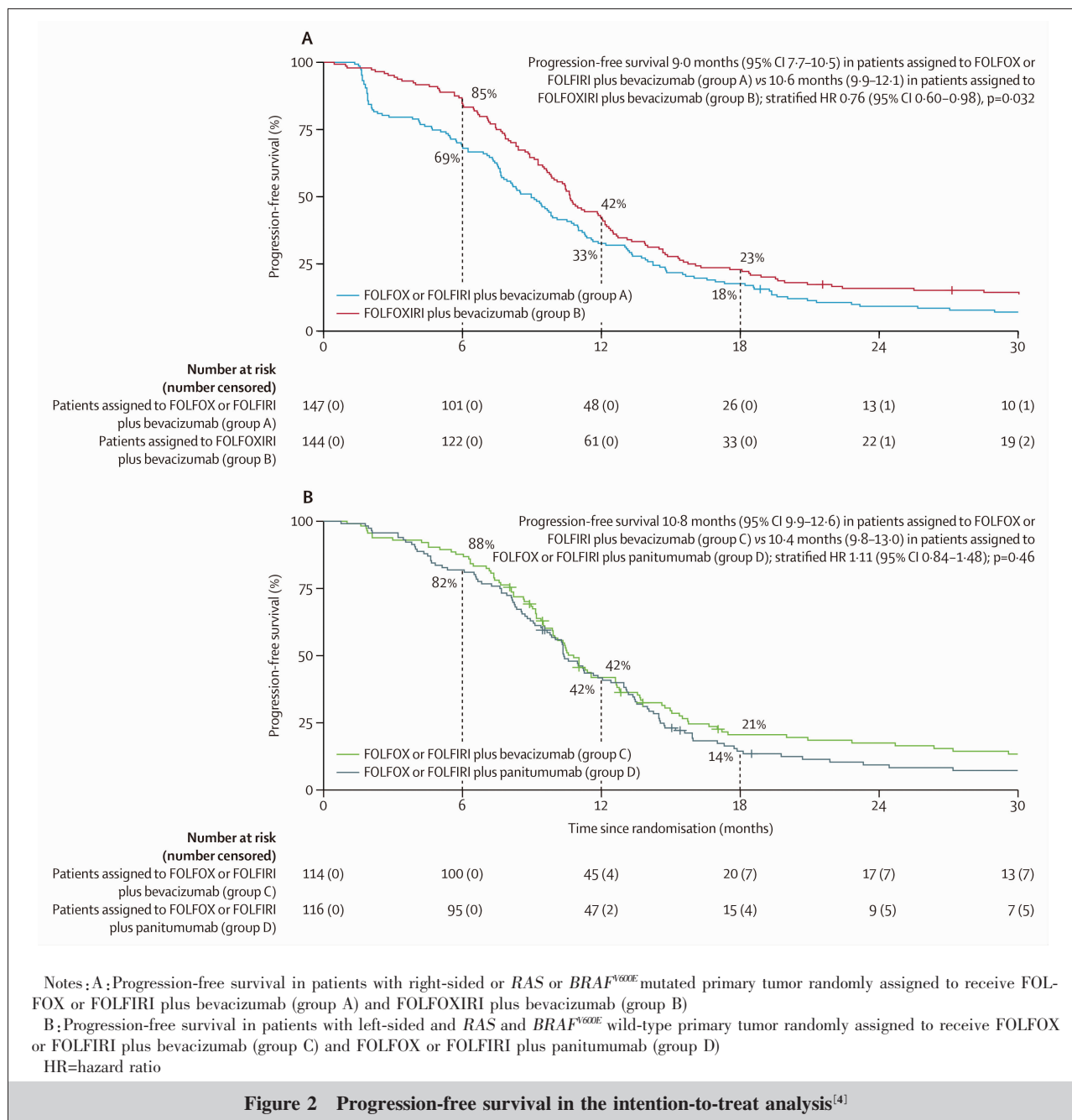
(HR=1.37, $P=0.083$)。预设的亚组分析结果显示,基线可切除性、RAS 突变或 $BRAF^{V600E}$ 突变状态 (A 组和 B 组) 与 PFS 之间无显著性交互作用。因样本量过小,故研究者未进行基于不同化疗方案(FOLFOX 与 FOLFIRI)的亚组分析。在事后探索性分析中,C 组的中位缓解深度为 33% [四分位数间距 (interquartile range, IQR): 21%~44%], D 组为 49% (IQR: 34%~61%) ($P<0.001$)。截止分析时,总生存率的数据仍未成熟,目前死亡总人数 A 组和 B 组为 219 例 (75%), C 组和 D 组为 125 例 (54%)。

3.4 肝转移灶可切除性评估和局部治疗

专家小组就 66% (346/521) 肝转移灶的基线可切除性评估达成共识,就 42% (286/689) 肝转移灶的随访可切除性评估达成共识。在随访期间, A 组 84

例 (57%), B 组 92 例 (64%), C 组 83 例 (73%), D 组 87 例 (75%) 被专家小组评估为可切除的结直肠癌肝转移灶。

在接受中位数 7 个周期诱导化疗后, A 组有 69 例 (46%) 患者接受了局部治疗; 在接受中位数 6 个周期诱导化疗后, B 组有 82 例 (57%) 患者接受了局部治疗 ($P=0.079$), A 组有 54 例 (37%) 接受根治性局部治疗, 而 B 组有 74 例 (51%) ($P=0.013$)。接受中位数 6 个周期诱导化疗后, C 组和 D 组中分别有 78 例 (68%) 和 80 例 (69%) 患者接受了局部治疗 ($P=1.00$)。C 组有 66 例接受根治性局部治疗 (58%), 而 D 组有 67 例 (58%) ($P=1.00$) (Table 2)。在 79 例基线被认为是永久性不可切除的 CRLM 患者中, 有 7 例 (9%) 接受根治性局部治疗 (B 组 1 例, C 组 3 例,



D组3例)。在接受肝脏优先局部治疗策略的患者中,A组23例(23/33,70%),B组39例(39/51,76%),C组27例(27/37,73%),D组31例(31/46,67%)被序贯切除原发病灶。A组68例接受局部治疗患者中有26例(26/68,38%)进行了辅助化疗,B组中有39例(39/82,48%),C组中有28例(27/78,36%),D组中有33例(33/80,41%)进行了辅助化疗。

3.5 安全性数据

在不良事件方面,A组147例患者中有87例

(59%),B组144例患者中有109例(76%)发生3级及以上不良事件($P=0.0027$);C组114例患者中有61例(54%),D组为80例/116例(69%)发生3级及以上不良事件($P=0.021$)。

A组和B组最常见3~4级不良事件分别为白细胞减少症[19例(13%) vs 57例(40%), $P<0.001$]、高血压[21例(14%) vs 20例(14%), $P=1.00$]和腹泻[5例(3%) vs 28例(19%), $P<0.001$]。C组和D组最常见3~4级不良事件分别为白细胞减少症[29例

Table 1 Best overall response						
Index	Patients with a right-sided or <i>RAS</i> or <i>BRAF</i> ^{V600E} mutated tumour, or both			Patients with a left-sided and <i>RAS</i> and <i>BRAF</i> ^{V600E} wild-type tumour		
	FOLFOX or FOLFIRI plus bevacizumab (Group A, n=147)	FOLFOXIRI plus bevacizumab (Group B, n=144)	<i>P</i>	FOLFOX or FOLFIRI plus bevacizumab (Group C, n=114)	FOLFOX or FOLFIRI plus panitumumab (Group D, n=116)	<i>P</i>
Objective response	49(33%)	78(54%)	0.0004	60(53%)	93(80%)	<0.001
Disease control	119(81%)	134(93%)	0.0028	105(92%)	109(94%)	0.61
Complete response	0	1(1%)		0	1(1%)	
Partial response	49(33%)	77(53%)		60(53%)	92(79%)	
Stable disease	70(48%)	56(39%)		45(39%)	16(14%)	
Progressive disease	27(18%)	6(4%)		7(6%)	4(3%)	
Not evaluable	1(1%)	4(3%)		2(2%)	3(3%)	

Notes: Objective response was defined as a partial or complete response. Disease control was defined as a partial or complete response and stable disease

Table 2 Details of local treatment						
Index	Patients with a right-sided or <i>RAS</i> or <i>BRAF</i> ^{V600E} mutated tumour, or both			Patients with a left-sided and <i>RAS</i> and <i>BRAF</i> ^{V600E} wild-type tumour		
	FOLFOX or FOLFIRI plus bevacizumab (Group A, n=147)	FOLFOXIRI plus bevacizumab (Group B, n=144)	<i>P</i>	FOLFOX or FOLFIRI plus bevacizumab (Group C, n=114)	FOLFOX or FOLFIRI plus panitumumab (Group D, n=116)	<i>P</i>
Local treatment (resection or ablation)	68(46%)	82(57%)	0.079	78(68%)	80(69%)	1.00
Complete local treatment*	54(37%)	74(51%)	0.013	66(58%)	67(58%)	1.00
Details of patients who received complete local treatment						
Two-stage surgery	6(11%)	21(28%)	0.0027	14(21%)	18(27%)	0.54
Major resection*	25(46%)	39(53%)	0.59	34(52%)	29(43%)	0.39
Type of procedure						
Surgical resection only	26(48%)	38(51%)		31(47%)	28(42%)	
Ablation only	4(7%)	1(1%)		4(6%)	3(4%)	
Combination of resection and ablation	24(44%)	35(47%)		31(47%)	36(54%)	

Notes: *: All liver metastases treated with an R0–1 resection or ablation, or both. + Resection of at least three segments or an (extended) hemihepatectomy

(25%) vs 24 例(21%), $P=0.44$]、皮肤毒性[1 例(1%) vs 29 例(25%), $P<0.001$]、高血压[20 例(18%) vs 8 例(7%), $P=0.016$]和腹泻[5 例(4%) vs 18 例(16%), $P=0.0072$]。

A 组中 45 例(31%), B 组中 79 例(55%), C 组中 50 例(44%), D 组中 62 例(53%)患者因治疗相关毒性而减少药物剂量。A 组中 5 例(3%), B 组中 10 例(7%), C 组中 3 例(3%), D 组中 5 例(4%)因治疗相关毒性而停止治疗。A 组术后并发症发生 27 例(40%), B 组为 42 例(51%) ($P=0.19$); C 组术后并发症为 33 例(42%), D 组为 34 例(43%) ($P=1.00$)。A 组发生严重不良事件 46 例 (31%), B 组 75 例(52%), C 组 41 例(36%), D 组 49 例(42%)。

本研究报道 4 例(1%)不良事件相关死亡, B 组 2 例(败血症、多器官衰竭), D 组 2 例(心脏骤停、肺

栓塞)。B 组在维持治疗期间发生 1 例因肺炎导致死亡, 可能与治疗相关。另有 5 例(1%)死亡被认为与肝脏局部治疗相关: 门静脉血栓形成(B 组)、感染性休克和肝衰竭(B 组)、多器官功能衰竭(B 组和 C 组)和腹部败血症(D 组)。B 组报告 1 例原发肿瘤切除后与治疗相关的猝死。

4 临床解读

CRLM 转化治疗, 即通过全身药物治疗使转移灶缩小, 进而将初始不可切除的病灶转化为可局部治疗的病灶, 一直是结直肠癌临床研究领域的热点方向。对于初始不可切除或转移性 *MSI-H/dMMR* 结直肠癌患者, KEYNOTE-177 研究结果显示, 帕博利珠单抗较标准化疗药物治疗显著性提高 ORR^[7]。因此,

目前国内外各大指南均较为一致地推荐,免疫检查点抑制剂作为 *MSI-H/dMMR* CRLM 一线转化治疗的首选方案。但是对于 *MSS/pMMR* CRLM 患者,一线转化治疗的最佳方案仍存在争议。迄今为止,一线转化治疗方案有诸多模式可供选择。CAIRO5 研究较为罕见地设计了 4 个研究臂,按照患者的原发肿瘤位置及基因状态分为两个队列,随后再进行随机对照设计,旨在能全面、精准地探索最佳转化治疗策略。

目前研究证据表明,左右半结直肠癌在生物学特性上存在明显差异,原发于右半的结肠癌 *RAS*、*BRAF* 基因突变率高于左半结肠癌,且患者预后更差^[8]。因此,肿瘤原发部位是制定 CRLM 转化治疗策略的重要考量因素。对于右半结肠或者 *RAS* 和 *BRAF*^{V600E} 突变型 CRLM 患者的一线转化治疗,CAIRO5 研究结果达到了主要研究终点,显示 ITT 人群中 PFS 的阳性结果($HR=0.76, P=0.032$)。该结果与一系列前期临床研究结果保持一致。FOLFOXIRI(三药方案)联合贝伐珠单抗可以最大化提高 ORR,增加转化成功率,改善患者的长期生存^[9]。CALGB 80405 研究结果表明,在 *RAS* 野生型右半结肠转移性结直肠患者中,联合贝伐珠单抗在改善 PFS、OS 方面有优势,因此右半结肠转移性结直肠癌转化治疗一线优选贝伐珠单抗^[10]。而对于转化治疗是否选择三药方案,则需要考量治疗效果和药物安全性两个层面的价值。三药方案的治疗效果是毋庸置疑的,OLIVIA、STEAM、TRIBE、TRIBE2 等研究及本项 CAIRO5 研究结果均表明 FOLFOXIRI 可以获得更高的 ORR 及 R0 切除率,从而改善总体生存期^[11-14]。但增强化疗药物不可避免地带来了更多的严重不良事件,特别是腹泻和中性粒细胞减少。CAIRO5 研究报道三药方案组 3 级及以上不良事件发生率高达 76%,显著性高于两药方案组($P=0.0027$)。更值得注意的是,三药方案组发生的 13 例死亡事件中 7 例为治疗相关死亡事件。三药方案的安全性问题是否会抵消治疗效果,需要在临床实践中提高警惕。目前,国内开展的临床研究及指南均建议采用修改后的 FOLFOXIRI 方案,以降低治疗相关毒性,进一步提高三药方案的耐受性及临床价值^[15]。

对于左半结肠 *RAS* 和 *BRAF*^{V600E} 野生型 CRLM 患者,CAIRO5 研究结果并未达到主要研究终点,同

时由于试验组(帕尼单抗组)更高的严重不良事件发生率,导致研究提前终止。但是,值得注意的是,帕尼单抗组相比较于贝伐珠单抗组显著性提高 ORR (80% vs 53%, $P<0.001$)和中位缓解深度率(49% vs 33%, $P<0.001$),但是这种提升并未转化为 R0 切除率和 PFS 的优势。对于这种矛盾的结果可能的临床解释是:①研究者认为,CAIRO5 入组患者肝转移灶数目相对较多、转移瘤较大,同时累及过多的肝段及肝血管、胆管,导致转化难度较高。肿瘤虽然有效退缩,但仍未能达到局部治疗的标准。因此,ORR 率的提升并未能增加 CRLM 局部治疗率。而在 CAIRO5 研究亚组分析显示,在所有治疗组中,接受局部治疗的患者 PFS 均显著性长于未接受局部治疗的患者,能否局部治疗肝转移灶将显著性影响患者的预后。C 组和 D 组相近的局部治疗率可能导致两组间 PFS 未能获得统计学差异。②CAIRO5 研究结果披露,在基线评估时肝脏专家组就 66% 患者的肝转移灶可切除性达成一致,而在肝转移灶的随访可切除性评估时仅有 42% 患者能达成共识,基线和随访时仍有近 34% 和 58% 的患者肝转移灶可切除性未达成共识。这可能与不同研究中心的硬件条件、技术水平以及可切除性的理解差异有关。这些主观因素可能影响潜在可切除肝转移灶的认定及可切除性的评估,这也是 CRLM 转化治疗临床研究开展的难点所在。③目前,对于 PFS 作为总生存的替代结果其实一直受到质疑^[16]。CAIRO5 研究中,虽然帕尼单抗组相较于贝伐珠单抗组 PFS 并未获得阳性结果,这个结果其实与既往研究结果是相一致的。无论是早期 CALGB 80405、FIRE-3 研究^[9,17],还是相同使用帕尼单抗的 PEAK、PARADIGM 研究^[18-19],*RAS* 野生型转移性左半结肠癌 PFS 结果均未显示统计学差异,但是抗 EGFR 单抗能改善患者 OS。目前,CAIRO5 研究的 OS 数据尚未成熟,期待后续结果的公布,以进一步证实抗 EGFR 单抗对于 *RAS* 野生型转移性左半结肠癌的临床价值。

CAIRO5 研究旨在探究 CRLM 一线转化治疗的最佳治疗策略,但是令人遗憾的是,本研究并未就 *MSI/MMR* 状态做入组限定或者未报道 *MSI/MMR* 状态信息,可能无法体现免疫治疗在 *MSI-H/dMMR* 患者转化治疗中的重要作用。

5 统计学解读

5.1 CAIRO5 研究随机化方案设计与修订

CAIRO5 研究声称采用了分层随机化,随机分组依据 CRLM 的可切除性(根据专家组判断的潜在可切除 vs 永久不可切除)、乳酸脱氢酶浓度(正常 vs 异常)和治疗中心选择方案(伊立替康 vs 奥沙利铂)以及 $BRAF^{V600E}$ 基因突变状态(野生型 vs 突变型,仅适用于 A 组和 B 组)分层进行。随机分组执行由荷兰综合癌症组织(Netherlands Comprehensive Cancer Organisation)根据 Pocock 最小化技术通过基于网络的随机分配程序(ALEA 软件版本 17.1, FormsVision, Abcoude, 荷兰)进行随机分配。

在随机对照临床试验中,如果某些基线特征(例如受试者的病理诊断、年龄、性别、疾病的严重程度、生物标志物等)对效应值评价影响较大,一旦这些因素在组间分布不平衡,将影响试验结果的评价。先按重要基线特征对受试者进行分层,然后在每层内再进行独立的随机分配,即为分层随机。这些基线特征被称为随机分层因素。分层随机分配最大的优势在于能确保由分层因素所构成的各个层内的受试者都是随机分配到各个治疗组,从而保证分层因素在组间的均衡性。然而,CAIRO5 研究并未直接根据上述 4 个因素进行分层随机分配,而是根据右侧肿瘤或者 RAS 或 $BRAF^{V600E}$ 突变的肿瘤患者被随机分配(1:1)FOLFOX 或 FOLFIRI 联合贝伐珠单抗(A 组),或者 FOLFOXIRI 联合贝伐珠单抗(B 组),左侧肿瘤且 RAS 和 $BRAF^{V600E}$ 野生型的患者被随机分配(1:1)FOLFOX 或 FOLFIRI 联合贝伐珠单抗(C 组),或者 FOLFOX 或 FOLFIRI 联合帕尼单抗(D 组)。更让人疑惑的是,CAIRO5 研究中基于网络的随机分配程序中的最小化随机方法,缺乏相应明确的最小化因素,有待于进一步阐明。

同时,CAIRO5 研究的随机分配方案进行过方案修订,最初随机分组仅基于 RAS 突变状态进行。在试验开始后,有研究报道右侧肿瘤或 $BRAF^{V600E}$ 突变的患者无法从抗 EGFR 治疗中获益的数据。基于这些数据,CAIRO5 研究进行了研究方案修订(Version 7.0),并获得了伦理委员会的批准。到 2017 年 2 月,右侧肿瘤或者 RAS 或 $BRAF^{V600E}$ 突变的患者被随机分配至 A 组或 B 组,而不分配至 C 组或 D 组,

而患有左侧肿瘤并且 RAS 和 $BRAF^{V600E}$ 野生型的患者被随机分配至 C 组或 D 组。

5.2 确证性临床试验中的总体 I 类错误控制

CAIRO5 研究共计有 4 臂,包括(A 组)FOLFOX 或 FOLFIRI 联合贝伐珠单抗、(B 组)FOLFOXIRI 联合贝伐珠单抗、(C 组)FOLFOX 或 FOLFIRI 联合贝伐珠单抗治疗、(D 组)FOLFOX 或 FOLFIRI 联合帕尼单抗治疗。CAIRO5 研究方案的统计分析部分明确指出,本研究将会同时检验两个假设:H1 和 H2。H1 假设是优效性假设,在(K 或 N) RAS 或 $BRAF$ 突变或者右侧原发结肠肿瘤的患者中,假设 FOLFOXIRI+贝伐单抗相比较于 FOLFOX 或 FOLFIRI+贝伐单抗将改善 PFS。H2 也是优效性假设,在(K 或 N) RAS 和 $BRAF$ 野生型,左侧原发结直肠肿瘤的患者中,假设 FOLFOX 或 FOLFIRI + 单抗相比较于 FOLFOX 或 FOLFIRI+贝伐单抗将改善 PFS。

假设有一项确证性临床试验,设定了两次主要疗效指标比较(指标之间互相独立)临床决策规则为两次主要疗效指标的统计分析结果中,任意一个有统计学意义,即可认为该试验阳性。此时,当单次统计学检验水准设置为 $\alpha=0.05$ (双侧),两次检验中至少出现一次假阳性结论的概率为 0.097 5,总体 I 类错误显然超过了 0.05 水平,这就是临床试验中的 I 类错误膨胀问题。根据 ICH E9 统计学指导原则,对于确证性临床试验,将总体 I 类错误率控制在合理水平是统计学的基本准则。因此,在制定临床试验方案和统计分析计划时,采用恰当的策略与方法控制总体 I 类错误率是非常重要的。然而对于一项包含两个主要统计学检验的确证性 III 期临床试验,CAIRO5 研究却明确表示未进行总体 I 类错误控制。



谢 丽(统计解读)

6 小 结

CAIRO5 研究是目前首个全面探索 CRLM 患者

一线转化治疗的最佳方案的开放标签的、多中心、随机对照Ⅲ期研究。肿瘤原发部位和基因状态是制定CRLM转化治疗策略的重要考量因素。研究结果提示,对于右半结肠或者RAS或BRAF^{V600E}突变型CRLM患者,FOLFOXIRI+贝伐珠单抗可显著性提高PFS和局部治疗率,是优先推荐的治疗方案。值得注意的是,FOLFOXIRI组带来明显增加的治疗毒性及治疗相关死亡事件。对于左半结肠肿瘤且RAS和BRAF^{V600E}野生型CRLM患者,两药方案联合帕尼单抗相比较于联合贝伐珠单抗未能改善患者的PFS,且增加了毒副作用。目前该研究的OS结果尚未成熟,该研究的长期疗效数据有待进一步随访和公布。

参考文献:

- [1] Bolhuis K, Kos M, van Oijen MGH, et al. Conversion strategies with chemotherapy plus targeted agents for colorectal cancer liver-only metastases: a systematic review [J]. Eur J Cancer, 2020, 141: 225–238.
- [2] Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials [J]. Ann Oncol, 2017, 28(8): 1713–1729.
- [3] Rossini D, Boccaccino A, Carullo M, et al. Primary tumour side as a driver for treatment choice in RAS wild-type metastatic colorectal cancer patients: a systematic review and pooled analysis of randomised trials [J]. Eur J Cancer, 2023, 184: 106–116.
- [4] Bond MJG, Bolhuis K, Loosveld OJL, et al. First-line systemic treatment strategies in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases (CAIRO5): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study from the Dutch Colorectal Cancer Group [J]. Lancet Oncol, 2023, 24(7): 757–771.
- [5] Hwang IK, Shih WJ, De Cani JS. Group sequential designs using a family of type I error probability spending functions [J]. Stat Med, 1990, 9: 1439–1445.
- [6] Grambsch PM, Therneau TM. Proportional hazards tests and diagnostics based on weighted residuals [J]. Biometrics, 1994, 51: 515–526.
- [7] Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study [J]. Lancet Oncol, 2022, 23(5): 659–670.
- [8] Lee GH, Malietzis G, Askari A, et al. Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer? A systematic review [J]. Eur J Surg Oncol, 2015, 41(3): 300–308.
- [9] Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2017, 317: 2392–2401.
- [10] 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]. J Clin Oncol, 2020, Aug 20. doi: 10.1200/Jco.20.01225. [Online ahead of print]
- [11] Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial [J]. Ann Oncol, 2015, 26(4): 702–708.
- [12] Hurwitz HI, Tan BR, Reeves JA, et al. Phase II randomized trial of sequential or concurrent FOLFOXIRI-bevacizumab versus FOLFOX-bevacizumab for metastatic colorectal cancer (STEAM) [J]. Oncologist, 2019, 24(7): 921–932.
- [13] Cremolini C, Loupakakis 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.
- [14] 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 [J]. Lancet Oncol, 2020, 21(4): 497–507.
- [15] Hu H, Wang K, Huang M, et al. Modified FOLFOXIRI with or without cetuximab as conversion therapy in patients with RAS/BRAF wild-type unresectable liver metastases colorectal cancer: the FOCULM multicenter phase II trial [J]. Oncologist, 2021, 26(1): e90–e98.
- [16] Ecker BL, Lee J, Saadat LV, et al. Recurrence-free survival versus overall survival as a primary endpoint for studies of resected colorectal liver metastasis: a retrospective study and meta-analysis [J]. Lancet Oncol, 2022, 23: 1332–1342.
- [17] Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials [J]. JAMA Oncol, 2017, 3(2): 194–201.
- [18] Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2014, 32(21): 2240–2247.
- [19] 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.