

### Transcript Details

This is a transcript of a continuing medical education (CME) activity accessible on the ReachMD network. Additional media formats for the activity and full activity details (including sponsor and supporter, disclosures, and instructions for claiming credit) are available by visiting: <https://reachmd.com/programs/cme/optimizing-treatment-and-patient-selection-braf-v600e-mutated-metastatic-colorectal-cancer-chinese/12521/>

Released: 05/17/2021

Valid until: 05/17/2022

Time needed to complete: 15 分钟

### ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

### BRAF V600E 突变转移性结直肠癌的优化治疗和患者选择

Kopetz 博士：

BRAF V600E 突变转移性结直肠癌是结直肠癌中一个侵袭性非常强的亚组，一直以来标准治疗选择有限。更多的策略已经初露端倪，但这些新兴的策略将如何真正用于我们的日常临床实践？

欢迎收听 ReachMD CME，我是 Scott Kopetz 博士。

Taieb 博士：

我是 Julien Taieb 博士。

Kopetz 博士：

今天我们有很多问题需要讨论，让我们开始吧。Taieb 博士，您能不能先给我们简要介绍一下与结直肠癌有关的基因组生物标志物？

Taieb 博士：

好的，感谢您的提问，Kopetz 博士。我认为，很明显，现在我们讨论的不再是一种结直肠癌。结直肠癌有很多种，它们的分子特征也各不相同。我们现在真正必须要做的，是从一开始，在启动一线治疗之前，至少获得 3 种标志物的结果，将来几年这可能会发生一些变化：首先是 MSI 状态，它最终决定免疫疗法的选择，但也存在遗传性林奇综合征或其他问题；第二是 BRAF 突变，特别是 V600E，因为我们在哪里会再次讨论为患者选择特定的治疗；第三是 RAS 化合物，包括 NRAS 和 KRAS，我们从一开始就需要完整的 RAS 特征。

Kopetz 博士：

是的，您提出的这个观点非常重要，应该尽早进行这些检测，因为只有真正了解患者的情况，才能更好地理解我们应该在整个治疗过程中提供什么样的治疗方法。所以我认为，在诊断转移性疾病后，就对患者进行早期检测，这种想法在临床实践中非常重要。

Taieb 博士：

是的。那么，Kopetz 博士，考虑到这些，肿瘤遗传学的病理生理学如何帮助我们进行靶向治疗？让我们具体来谈谈 BRAF V600E 突变转移性结直肠癌患者的靶点。

Kopetz 博士：

当然可以。我们知道 BRAF V600E 是一个关键的致癌基因，这种突变引起 BRAF 蛋白的组成性激活，并导致 MAP 激酶通路的信号传导。这种肿瘤的生物学特性对 MAP 激酶通路表现出高度的敏感性，这意味着这些肿瘤非常依赖于 MAP 激酶通路的信号传导来维持细胞的存活和增殖。我们面临的真正挑战是如何最有效地抑制肿瘤的生长，以及如何适应肿瘤在应对单个淋巴结抑制时重新建立联系的方式。这就是这个领域取得的进展，即了解如何既靶向 V600E 突变，又针对随后发生的肿瘤适应，现在最常用的方法的是与 EGFR 抑制剂相结合。

Taieb 博士：

是的，这点非常关键，因为我们知道，与其他肿瘤相比，BRAF V600E 突变的肿瘤，结直肠癌，对唯一的 BRAF 抑制剂反应不好。还有一点也很重要，我认为，观众需要记住，我们把 V600E 突变称作 BRAF 突变。也确实存在其他 BRAF 突变。它们更罕见，不到所有 BRAF 突变的 10%，而且目前，与 BRAF V600E 相比，它们的预后并太差，我们对这些患者没有任何特定治疗方案。

Kopetz 博士：

刚刚进入的听众朋友们，您正在收听的是 ReachMD CME。我是 Scott Kopetz，今天和我在一起的是 Julien Taieb 博士，我们正在讨论如何将新兴的治疗方案用于 BRAF V600E 突变转移性结直肠癌的临床实践。

说得好。我们来看第一个病例。这个患者最初被诊断为局部左侧结肠癌。他没有远处转移，所以做了手术，也就是左侧结肠切除术，分期是 T3 N1b 微卫星稳定肿瘤，进行了突变检测。RAS 为野生型，但检出了 BRAF V600E 突变。经过 12 个周期 FOLFOX 治疗，评价显示一个新的淋巴结和 2 个肺结节。

Taieb 博士，您能告诉我们，对于像这样的 BRAF V600E 突变转移性结直肠癌患者，您会考虑哪些一线治疗方法吗？

Taieb 博士：

我认为这个病例很有趣，因为我们看到，这个患者在 FOLFOX 辅助治疗后出现复发。所以一般来说，从 5 到 6 年前开始，人们认为由于 BRAF 是一种超级侵袭性疾病，给予积极治疗很有意义，我们真的很需要对这些患者进行三联化疗，通常会使用贝伐单抗。因为病情严重，我们要非常强的一线治疗。然而，从 TRIBE 试验中我们也可以知道，有些人接受 FOLFOX 方案，可能是三联疗法，即使用贝伐单抗作为一线化疗，取得的效果不如其他肿瘤，也没有达到我们使用这种积极一线治疗所预期的优势。这里可以考虑停止三联方案，例如，仅使用 FOLFIRI 贝伐单抗，当然这也取决于您患者的状况和生物学检查，因为您知道并不是所有患者都符合使用这种三联方案的条件。

第二个问题是，我们知道 BRAF 突变与 RAS 突变是互相排斥的，所以当患者是 BRAF 突变时，他就是 RAS 野生型。这里，我们也可以讨论西妥昔单抗一线治疗与二联化疗的作用，甚至是三联化疗，因为在一些研究中，如 VOLFI 研究中，已经对这些进行了分析，在小的亚组中证明了它们的作用。这是个真正的问题。德国的 II 期随机试验中，将三联化疗与贝伐单抗或西妥昔单抗进行了比较。

最后我想问一个问题，一线治疗，特别是对于 FOLFOX 辅助治疗后复发的患者，对这个患者使用靶向剂即 BRAF 靶向剂是否是一个正确的选择？在这方面我们没有大量的一线数据。我认为，在某些注册水平下，我们可能可以在某些国家联合使用 Encorafenib 和西妥昔单抗，但在 ANCHOR 试验中，在大约 90 例转移性 BRAF V600E 突变结直肠癌患者中，对 Encorafenib 加 MEK 抑制剂 binimetinib 和西妥昔单抗作为一线治疗进行了试验。这项试验将于今年在 ASCO 上做最终报告，但去年在 ESMO-GI 已经报告了试验第一部分的期中结果，截止第 41 例患者。我们看到缓解率令人印象深刻，大约是 50%。我想，在第一次分析时正好是 50%。PFS（无进展生存期）与二线治疗报道的或多或少相似，这有点令人失望。我们正在等待今年 ASCO 的 OS（整体生存）结果。

所以我们可以看到，情况正在发生变化，我们还不能真正确定什么才是将来 BRAF 突变的一线标准治疗方法。当然，我们的观点是将化疗和 RAF 靶向药物相结合。我们将在几年后获得这些最终结果，因为在 BREAKWATER 研究中，将化疗、Encorafenib 和西妥昔单抗联合使用。当然，这项试验现在已经开始了。它正在招募患者，但我们要过几年才能得到最终结果。

Kopetz 博士：

是的，这是一个很好的总结，并且反映了一个事实，即情况正在继续发生变化。我认为，对于为什么应该将靶向化疗和化学疗法相结合，肯定有很多值得关注的和合理的理由。我认为，我们知道化疗可以改善疾病控制的持续时间，我们真正希望通过联合化疗，能够改善缓解情况。我认为，利用这两种方式的优势，是我们真正需要努力的方向。但话又说回来，这就是我们做这项研究的原因，我们当然期待后续的 BREAKWATER 结果。

Taieb 博士：

谢谢您，Kopetz 博士。现在我们来看第二个病例。这是一位 62 岁的女性，患有转移性 BRAF V600E 突变型结肠癌。她以前接受过 FOLFIRINOX 贝伐单抗治疗，即三联化疗加贝伐单抗。她患有右侧结肠原发肿瘤，疾病正在进展。今天您对这个患者的态度和治疗可能是什么呢？

Kopetz 博士：

这个人群与 BEACON 研究完全吻合。所以 BEACON 研究中以接受过 1 线或 2 线全身治疗方案的患者为对象，提出了问题，并与使用 FOLFIRI、伊立替康和西妥昔单抗的对照组进行了比较。这项研究观察了 Encorafenib 和西妥昔单抗二联方案或 Encorafenib、Binimetinib 和西妥昔单抗三联方案。研究达到了其主要终点，即证明与对照相比，三联方案和二联方案在存活期方面具有优势。现在我认为，让很多人惊讶的是，这项研究确实证明 Encorafenib 和西妥昔单抗二联方案具有很强的活性，但加用 Binimetinib 并没有明显获益。我们可以看到缓解率提高，大约是 20%，而二线和三线治疗为 27%，但在该人群中无进展生存期或总生存期并没有改善。因此，这给我们提供了一种新的 Encorafenib 和西妥昔单抗的标准治疗，这是一种双药治疗方案，也确实证明对该人群有活性和生存获益。

这就是这个患者所接受的治疗。她对治疗持续有反应，并坚持治疗约 6 个月。这种疗法的毒性是可以耐受的。加用 BRAF 抑制剂后，我们通常会看到的 EGFR 抑制剂的皮肤毒性实际上似乎有所减轻。这是一种非常有趣的生物学现象，与皮肤的反馈和毒性调节有关。但是 BRAF 抑制剂也可能伴随一些其他副作用，包括疲乏、轻度恶心，还有关节痛。

但在这一领域，接下来要做的是试图理解我们如何才能延长疾病控制的持续时间。因此，尽管 Julien 提到，在 ANCHOR 研究和其他研究中，有赖于我们采用的这些靶向治疗，缓解率可以高达 50%，但我们也知道，肿瘤可以适应。肿瘤可以找到重新激活 MAP 激酶信号传导的机制，记住，这些肿瘤对这一通路高度依赖，它们找到了重新激活的替代机制。因此，将来会对许多领域进行研究，在病情进展的节点，我们又该怎么去仔细回顾，并试图拦截一些重新激活的 MAP 激酶信号？目前正在对 ERK 抑制剂、SHIP2 抑制剂、CDK4/6 抑

制剂联合方案进行大量研究。

好的，这的确是一次令人着迷的谈话，在结束之前，Julien，您能和听众分享一个关键信息吗？

Taieb 博士：

是的，当然可以，Scott 博士。我认为最重要的信息是事先对我们的患者进行检测，以获得完整的分子学特征，并能够识别这些 BRAF V600E，同时也能识别其他生物标志物定义的亚组，从而选择特定的治疗方法。我们已经看到，对于 BRAF V600E，有很多新的选择，而且我们有一些东西可以为这些患者将来的治疗策略奠定基础，但首先需要对患者进行检测。

Kopetz 博士：

当然，我完全同意。我要补充的是，正如您提到的，这是一个不断发展的领域，我们拥有新的疗法，即联合方案和新方法，因此，在可能的情况下，一定要鼓励患者参加临床试验，因为这是我们能够在这一人群中取得进展并改善患者预后的唯一途径。

遗憾的是，我们今天的时间就到这里了，感谢大家的收听，也非常感谢 Julien 的参与，感谢您分享的所有精彩见解。很高兴今天能与您进行对话。

Taieb 博士：

谢谢！