

呋喹替尼三线治疗中国转移性结直肠癌 的III期临床研究 (FRESCO) 中的 肝转移亚组分析

秦叔逵, 李进, 徐瑞华, 沈琳, 徐建明, 白玉贤, 邓艳红, 杨磊, 陈振东,
钟海钧, 潘宏铭, 郭伟剑, 束永前, 袁瑛, 周建凤, 徐农, 刘天舒, 马冬,
吴昌平, 程颖, 陈栋晖, 李薇, 孙三元, 于壮, 曹培国, 陈海辉, 王杰军,
王树滨, 王红兵, 秦霞, 王宁, 张斌, 范颂华, 郭晓军, 彭猛业

***谨代表FRESCO研究的研究者**

声明披露

- 发表人: 无利益冲突
- FRESCO研究由礼来苏州制药有限公司与和记黄埔医药有限公司共同赞助



研究背景和目的

- 结直肠癌是全球癌症致死的第四大原因¹，是中国第二大常见癌症类型²；
- 发生肝转移是影响晚期结直肠癌患者生存的主要原因；大约70%的结直肠癌患者在疾病过程中发生肝转移^{3,4}；
- 呋喹替尼（Fruquintinib）是一种高选择性血管内皮生长因子受体（VEGFR）1，2和3的口服抑制剂⁵；FRESCO（NCT02314819）III期临床研究证实呋喹替尼：
 - 使中国转移性结直肠癌患者的中位生存期明显延长⁶
 - 安全性与同类产品相似⁶
- 本研究旨在探讨呋喹替尼治疗晚期结直肠癌肝转移人群的疗效和安全性。

1.Shuzheng L et al.*Chin J Cancer Res.*2015; 27(1):22–28

2.Zheng R et al.*Cancer Lett.*2016;370(1):33-8

3.Velde V. *Annals of Oncology 16 (Supplement 2):ii144–ii149, 2005*

4.Welch JP et al.*Ann Surg.*1979;189(4):496-502

5.Zhou S, et al.*Cancer Chemother Pharmacol.*2017;80(3):563-573

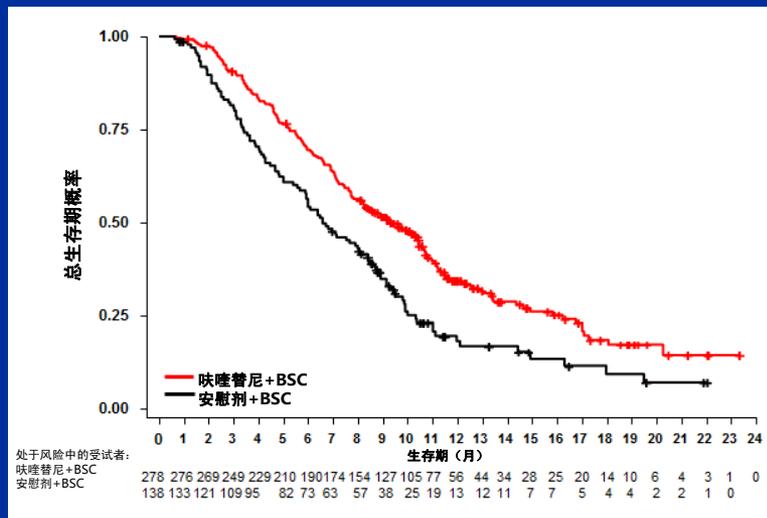
6.Li J, et al.*JAMA.*2018;319(24):2486-2496



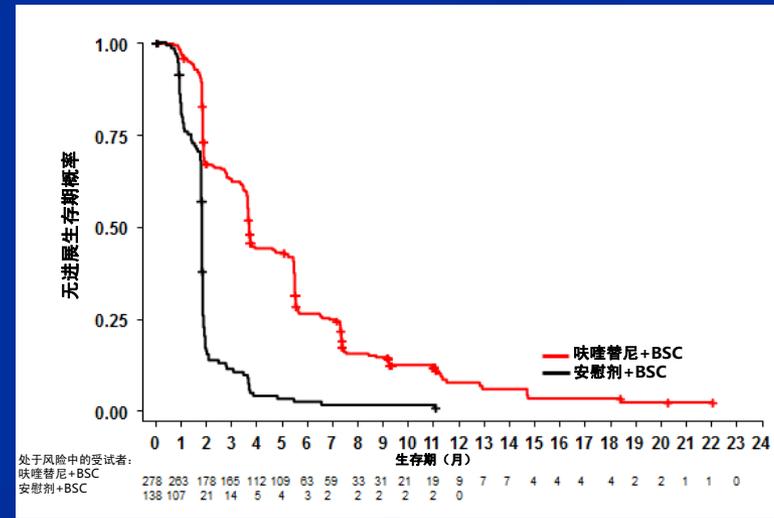
FRESCO研究设计¹



总生存期



无进展生存期



缩写词: BSC=最佳支持治疗; mCRC=转移性结直肠癌; PD=疾病进展。QD=每日一次; RECIST=实体瘤疗效评价标准
¹ Li J, et al. *JAMA*.2018;319(24):2486-2496.



方法

关键入排标准

- ❑ 年龄18-75岁；经病理组织学和/或细胞学确诊的mCRC（IV期），所有其他组织学类型都排除在外；
- ❑ 患者既往至少接受过二线标准化疗并且失败，该标准方案中必须包含5-Fu类、OXA、CPT-11；
- ❑ 既往允许接受VEGF或抗EGFR靶向治疗，但是需排除使用过VEGFR抑制剂者；
- ❑ ECOG PS 0-1，预计生存期 ≥ 3 个月；
- ❑ 几线有可测量的病灶（RECIST v1.1）；
- ❑ 适当的器官功能（骨髓功能、肝肾功能等重要脏器）；
- ❑ 患者充分了解本研究，并且自愿签署知情同意书。

亚组分析终点

□ 有效性:

- 总生存期 (OS)
- 无进展生存期 (PFS)
- 肿瘤反应 (总缓解率ORR/疾病控制率DCR)

□ 安全性:

- 治疗中出现的肝毒性 (按照CTCAE严重程度进行分级, 并分析肝脏相关实验室检查异常情况)

统计分析

- 采用Kaplan-Meier方法评估OS和PFS;
- 通过Cox比例风险模型估算风险比 (HR) , P值由log rank检验计算;
- 使用Cochran-Mantel-Haenszel检验比较ORR和DCR;
- 通过标准化MedDRA查询术语“肝衰、纤维化和肝硬化以及其他涉及肝损伤的病症”对肝脏相关不良事件 (AE) 进行评估。

结果



人口和基线特征

变量	有肝转移患者		无肝转移患者	
	呋喹替尼+BSC (N=185)	安慰剂+BSC (N=102)	呋喹替尼+BSC (N=93)	安慰剂+BSC (N=36)
年龄, n (%)				
< 65岁	148 (80.0)	83 (81.4)	80 (86.0)	27 (75.0)
≥65岁	37 (20.0)	19 (18.6)	13 (14.0)	9 (25.0)
性别, n (%)				
男性/女性	109 (58.9) / 76 (41.1)	74 (72.5) / 28 (27.5)	49 (52.7) / 44 (47.3)	23 (63.9) / 13 (36.1)
ECOG评分, n (%)				
0	53 (28.6)	31 (30.4)	24 (25.8)	6 (16.7)
1	132 (71.4)	71 (69.6)	69 (74.2)	30 (83.3)
诊断时的原发部位, n (%)				
左*	137 (74.1)	85 (83.3)	77 (82.8)	30 (83.3)
右**	42 (22.7)	15 (14.7)	14 (15.1)	6 (16.7)
左和右	4 (2.2)	0	0	0
转移部位, n (%)				
单一	7 (3.8)	3 (2.9)	6 (6.5)	1 (2.8)
多发	178 (96.2)	99 (97.1)	87 (93.5)	35 (97.2)
诊断时的疾病分期, n (%)				
I	4 (2.2)	4 (3.9)	4 (4.3)	0
II	22 (11.9)	8 (7.8)	12 (12.9)	10 (27.8)
III	65 (35.1)	35 (34.3)	53 (57.0)	16 (44.4)
IV	93 (50.3)	53 (52.0)	24 (25.8)	10 (27.8)
从首次诊断为转移性疾病至随机化的时间 (月)				
平均值 (SD)	18.15 (12.2)	18.18 (11.9)	20.46 (14.3)	27.34 (19.2)
中位数 (min, max)	15.18 (2.1, 61.6)	14.74 (1.9, 63.6)	17.68 (0.9, 79.0)	23.03 (4.0, 81.6)
既往使用VEGF抑制剂, n (%)				
是	53 (28.6)	27 (26.5)	31 (33.3)	13 (36.1)
既往使用EGFR抑制剂, n (%)				
是	32 (17.3)	16 (15.7)	8 (8.6)	3 (8.3)
K-RAS, n (%)				
野生型	111 (60.0)	57 (55.9)	46 (49.5)	17 (47.2)
突变型	74 (40.0)	45 (44.1)	47 (50.5)	19 (52.8)
既往治疗线数, n (%)				
≤3	149 (80.5)	80 (78.4)	72 (77.4)	27 (75.0)
>3	36 (19.5)	22 (21.6)	21 (22.6)	9 (25.0)

缩写词: BSC=最佳支持治疗; ECOG=东部肿瘤协作组; EGFR=抗表皮生长因子受体; min=最小值; max=最大值。

SD=标准差; VEGF=血管内皮生长因子

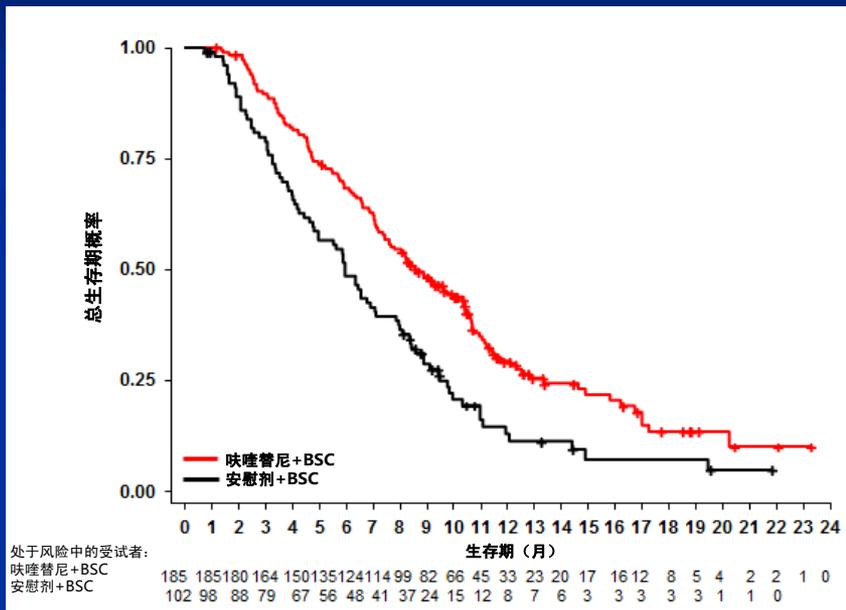
*左侧区域包括结肠左曲、降结肠、横结肠和乙结肠, 以及直肠

**右侧区域包括盲肠、升结肠和结肠右曲

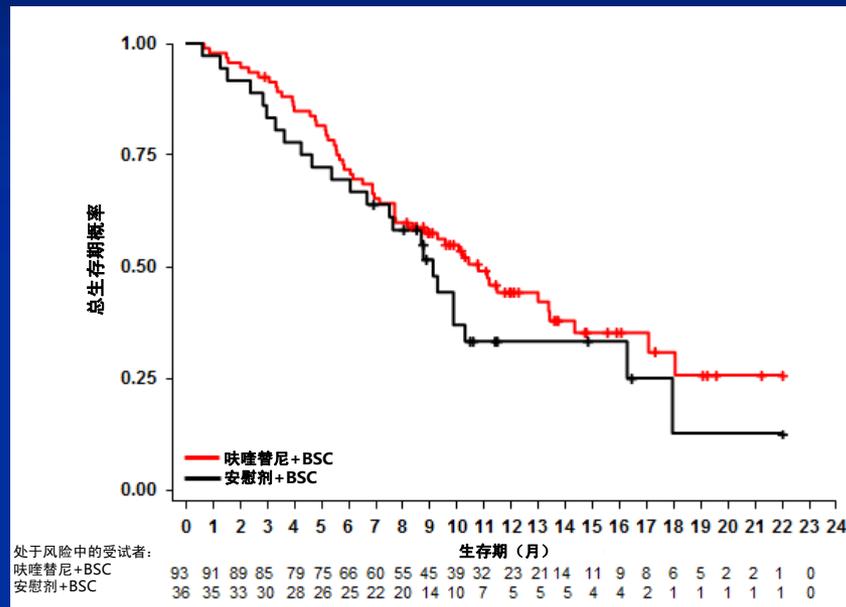


总生存期 (ITT人群)

有肝转移患者



无肝转移患者



	呋喹替尼+BSC (N=185)	安慰剂+BSC (N=102)	呋喹替尼+BSC (N=93)	安慰剂+BSC (N=36)
中位数, 月数 (95% CI)	8.61 (7.46, 10.38)	5.98 (4.80, 7.13)	10.81 (7.75, 13.44)	9.13 (6.70, 10.32)
HR (95% CI)	0.59 (0.45, 0.77)		0.75 (0.46, 1.21)	
p值	<0.001		0.240	

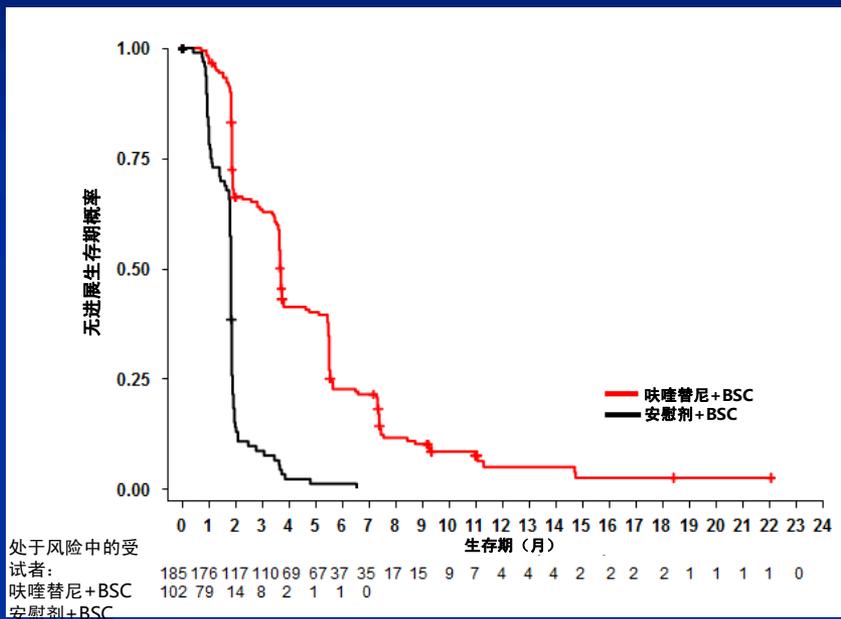
p值基于log-rank检验计算

缩写词: BSC=最佳支持治疗; CI=置信区间; HR=风险比

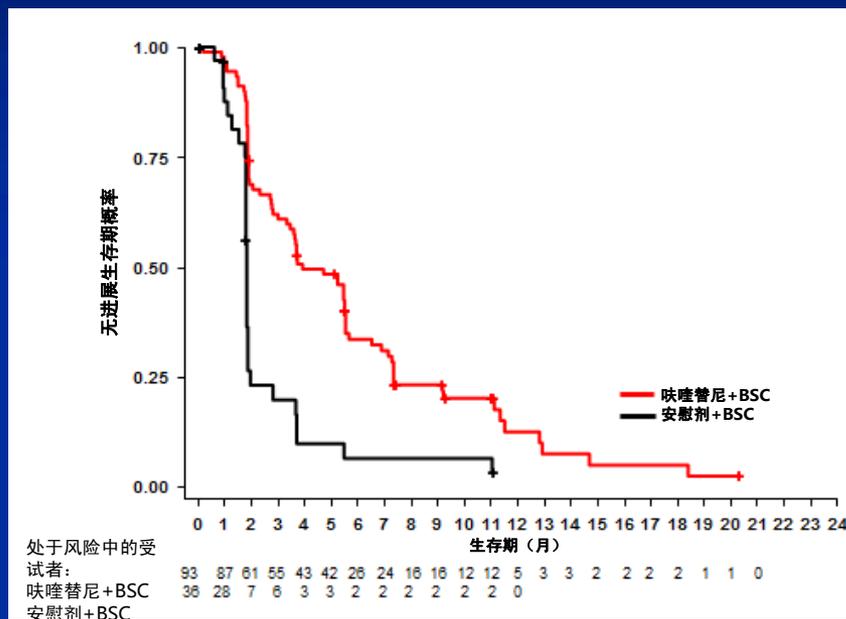


无进展生存期 (ITT人群)

有肝转移患者



无肝转移患者



	呋喃替尼+BSC (N=185)	安慰剂+BSC (N=102)		呋喃替尼+BSC (N=93)	安慰剂+BSC (N=36)
中位数, 月数 (95% CI)	3.71 (3.65, 3.81)	1.84 (1.81, 1.84)		3.94 (3.35, 5.55)	1.84 (1.81, 1.87)
HR (95% CI)	0.22 (0.17, 0.30)			0.34 (0.22, 0.53)	
p值	<0.001			<0.001	

* p值基于log-rank检验计算

** 缩写词: BSC=最佳支持治疗; CI=置信区间; HR=风险比



总生存期-亚组分析

肝转移亚组	呋喹替尼 (事件/N)	安慰剂 (事件/N)	中位生存期, 月数 (95% CI)		p值	HR (95% CI)
			呋喹替尼	安慰剂		
肺转移						
是	78/104	52/62	8.57 (7.10, 9.95)	4.83 (3.88, 6.57)	0.002	0.57 (0.40, 0.82)
否	56/81	33/40	9.76 (7.10, 10.71)	7.56 (5.55, 8.90)	0.034	0.63 (0.41, 0.97)
既往靶向治疗						
抗VEGF或 抗EGFR	58/77	33/40	7.46 (6.87, 9.95)	5.65 (4.01, 8.38)	0.012	0.57 (0.37, 0.89)
无抗VEGF且 无抗EGFR	76/108	52/62	9.23 (7.82, 10.71)	6.47 (4.67, 8.02)	0.005	0.60 (0.42, 0.86)
K-RAS						
野生型	78/111	45/57	10.38 (7.69, 10.97)	5.98 (4.47, 7.98)	0.001	0.55 (0.38, 0.79)
突变型	56/74	40/45	7.46 (5.78, 8.90)	6.37 (3.88, 8.02)	0.085	0.70 (0.46, 1.05)

* HR和95%CI来自未分层的Cox模型, p值来自非分层log rank检验

** 缩写词: CI=置信区间; EGFR =表皮生长因子受体; HR=风险比; VEGF=血管内皮生长因子



肿瘤反应

	有肝转移患者		无肝转移患者	
	呋喹替尼 +BSC (N=185)	安慰剂+BSC (N=102)	呋喹替尼+BSC (N=93)	安慰剂+BSC (N=36)
最佳总体缓解				
完全缓解, n (%)	0	0	1 (1.1)	0
部分缓解, n (%)	9 (4.9)	0	3 (3.2)	0
病情稳定, n (%)	106 (57.3)	9 (8.8)	54 (58.1)	8 (22.2)
疾病进展, n (%)	59 (31.9)	77 (75.5)	28 (30.1)	21 (58.3)
不可评估, n (%)	11 (5.9)	16 (15.7)	7 (7.5)	7 (19.4)
ORR, n (%)	9 (4.9)*	0	4 (4.3)	0
DCR, n (%)	115 (62.2)**	9 (8.8)	58 (62.4)**	8 (22.2)
DOS中位数, 月数 (95% CI)	5.5 (4.8, 5.5)	3.7 (3.1, 4.8)	5.7 (5.5, 7.4)	3.7 (2.8, 11.0)

* p<0.05, **p<0.001, p值 (呋喹替尼vs.安慰剂) 基于Cochran-Mantel-Haenszel检验
缩写词: BSC=最佳支持治疗; DCR=疾病控制率; DOS=疾病稳定的持续时间; ORR=总体缓解率



肝毒性分析（安全性分析人群）

级别	有肝转移患者		无肝转移患者	
	呋喹替尼+BSC	安慰剂+BSC	呋喹替尼+BSC	安慰剂+BSC
	(N=185) n (%)	(N=102) n (%)	(N=93) n (%)	(N=35) n (%)
任意级别	7 (3.8)	2 (2.0)	2 (2.2)	0
1级	5 (2.7)	1 (1.0)	0	0
2级	2 (1.1)	0	1 (1.1)	0
3级	0	1 (1.0)	1 (1.1)	0
4级	0	0	0	0
5级	0	0	0	0

* 缩写词：BSC=最佳支持治疗

** 肝毒性是通过标准化MedDRA查询术语“肝衰、纤维化和肝硬化以及其他涉及肝损伤的病症”对肝脏相关不良事件（AE）进行评估，并按照CTCAE对严重程度进行分级，并分析肝脏相关实验室检查异常情况。



肝脏实验室检查异常 (安全性分析人群)

特征	有肝转移患者		无肝转移患者	
	呋喹替尼+BSC (N=185) n (%)	安慰剂+BSC (N=102) n (%)	呋喹替尼+BSC (N=93) n (%)	安慰剂+BSC (N=35) n (%)
AST/ALT > 3x ULN, ≤5x ULN	18 (9.7)	5 (4.9)	1 (1.1)	1 (2.9)
AST/ALT > 5x ULN	10 (5.4)	3 (2.9)	2 (2.2)	0
总胆红素>2x ULN	30 (16.2)	10 (9.8)	1 (1.1)	1 (2.9)
AST/ALT > 3x ULN, 总胆红 素>2x ULN	14 (7.6)	1 (1.0)	0	1 (2.9)
Hy' s定律实验室标准*	1 (0.5)	0	0	0

* AST/ALT>3x ULN, 总胆红素>2x ULN, ALP<2x ULN。

** 缩写词: ALT=丙氨酸转氨酶; ALP=碱性磷酸酶; AST=天冬氨酸转氨酶; BSC=最佳支持治疗; ULN=正常值上限。



总结

□ 有效性:

- 在mCRC肝转移患者中, 与安慰剂相比, 呋喹替尼治疗显示出显著的生存期改善。
 - mOS: 8.61 vs. 5.98个月 (HR=0.59, 95%CI: 0.45-0.77, $p<0.001$)
 - mPFS: 3.71 vs. 1.84个月 (HR=0.22, 95% CI: 0.17-0.30, $p<0.001$)
- 在mCRC肝转移患者中, 呋喹替尼治疗在ORR (4.9% vs. 0%, $p=0.029$)、DCR (62.2% vs. 8.8%, $p<0.001$) 和OS方面的改善优于安慰剂。

□ 安全性:

- 在肝转移mCRC患者中, 与安慰剂相比, 呋喹替尼的肝毒性无明显差异。
 - 肝毒性: 任意级别, 7例 (3.8%) vs. 2例 (2.0%)
 - 实验室检查异常: 73例 (39.5%) vs. 19例 (18.6%)



结论

- 在mCRC肝转移亚组中，与安慰剂相比，呋喹替尼三线治疗显著提高了CRC肝转移患者的OS和PFS。
- 在mCRC肝转移患者中，呋喹替尼的肝毒性与安慰剂相比无明显差异。