

消化道恶性肿瘤抗血管生成靶向药物治疗的现状

方勇 程曦

【摘要】 消化道恶性肿瘤是一类发病率较高、患者存活率较低的肿瘤。近十余年来,随着对肿瘤血管生成机制的研究不断深入,发现血管靶向治疗是治疗消化道恶性肿瘤最有效的手段之一,具有重要的临床意义。国内外已批准抗血管生成靶向药物用于各类消化道恶性肿瘤的治疗。本文就血管靶向药物治疗食管癌、胃癌、结直肠癌等消化道恶性肿瘤治疗中的临床应用作一述评。

【关键词】 消化道肿瘤 血管内皮生长因子 靶向治疗



方勇,博士,主任医师,浙江大学医学院附属邵逸夫医院肿瘤内科副主任。兼任浙江省抗癌协会青年理事会秘书长,浙江省抗癌协会肿瘤内科专业委员会副主委,中国临床肿瘤学会理事,中国临床肿瘤学会射频消融专业委员会常委,中国临床肿瘤学会

抗肿瘤安全管理委员会委员,中国抗癌协会靶向治疗专业委员会委员,中国抗癌协会肿瘤微创治疗专业委员会消融治疗分会常委,中国医药教育协会肿瘤免疫专业委员会常委,中国医药教育协会腹部肿瘤专业委员会常委,浙江省数理医学会理事,浙江省数理医学会肿瘤精准诊疗专业委员会副主委,浙江省肿瘤靶向治疗技术指导中心副主任,浙江省医学会肿瘤精准治疗专业委员会副主委。擅长肿瘤的化疗、分子靶向治疗、免疫和微创治疗,在恶性肿瘤的诊治方面有丰富的临床经验。主攻方向为肿瘤的微创治疗和射频消融治疗。在国际 SCI 期刊及国内一级杂志上发表肿瘤研究及治疗相关论文 20 余篇,参与编写专著 3 本;参与多项全球大型多中心的抗肿瘤新药临床研究;参与浙江省常见恶性肿瘤创新团队;授权国家发明专利 1 项,目前主持和参加国家及省级课题 10 余项。

病理性血管生成是恶性肿瘤快速生长和转移不可或缺的条件之一。实体瘤的直径一旦超过 2mm,就需要

有相应的肿瘤血管系统营养才能继续生长。肿瘤血管系统的生成需要克服多种限制,同时为肿瘤细胞的转移提供重要通道。在正常的血管中,促血管生成和抗血管生成信号通路保持平衡,从而调控血管的生成。恶性肿瘤血管生成的过程受到多种因子的调控,而过量的促血管生成因子,如血管内皮生长因子(VEGF)家族及其受体(VEGFR)能够促进血管内皮细胞的分化和迁移,增加血管通透性及血管直径,诱导肿瘤血管生成,导致血管过度生长且排列紊乱,肿瘤细胞恶性增殖。VEGF 与 VEGFR 的结合可触发相应受体磷酸化,激活下游的信号通路,通过 RAS-RAF-MAPK-ERK 信号通路快速、强烈地刺激血管内皮细胞增殖,进而血管通透性增加。因此,抑制 VEGF 等促血管生成因子可抑制未成熟血管,使血管的排列、尺寸和功能正常化。目前作用于 VEGF/VEGFR 信号通路的靶向药物,主要包括作用于 VEGF/VEGFR 的大分子单克隆抗体和 VEGF/VEGFR 下游通路的小分子酪氨酸激酶抑制剂两大类。前者包括 3 种,即抗 VEGF 的抗体贝伐珠单抗、抗可溶性 VEGF 受体阿柏西普及雷莫芦单抗;后者主要包括泛靶点的小分子靶向药物,包括瑞戈非尼、呋喹替尼、安罗替尼、索拉非尼、舒尼替尼、帕唑帕尼、阿帕替尼、仑伐替尼等口服药物。目前抗血管生成靶向药物在多种晚期恶性肿瘤综合治疗中具有明显疗效,而且安全性良好,能为晚期肿瘤的治疗提供更多的选择。本文通过以 VEGF/VEGFR 信号通路为核心的抗血管生成靶向药物在消化道恶性肿瘤治疗中的临床应用作一述评,旨在探索晚期消化道恶性肿瘤新的、有效的治疗方法。

1 抗血管生成靶向药物在食管癌中的应用

食管癌是世界第 6 位恶性肿瘤死亡原因。早期食管

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.23.2019-3373

作者单位:310016 杭州,浙江大学医学院附属邵逸夫医院肿瘤内科

通信作者:方勇,E-mail:fangyong@zju.edu.cn

癌的症状不明显,超半数患者初诊时已有远处转移。晚期食管癌患者的治疗选择有限且后线治疗的疗效欠佳,因此晚期食管癌患者的预后较差。目前,化疗仍是晚期食管癌的主要治疗方法之一。然而,寻找有效的靶向治疗药物是临床研究热点之一。

贝伐珠单抗是一种人源化、人鼠嵌合抗 VEGF 并阻断其生物活性的单克隆抗体。然而在食管癌领域内的大型临床研究中,贝伐珠单抗联合化疗一线治疗并无明显生存获益。对比贝伐珠单抗或安慰剂联合氟尿嘧啶类药物与顺铂用于一线治疗的 AVAGAST 与 AVATAR 两项研究,均未达到设计的主要终点,均未明显提高中位总生存期(OS)(AVAGAST:12.1 个月比 10.1 个月, $HR=0.87,95\%CI:0.73\sim 1.03,P>0.05$;AVATAR:10.5 个月比 11.4 个月, $HR=1.11,95\%CI:0.79\sim 1.56,P>0.05$),这两项大样本、随机对照研究入组的患者均为晚期胃食管结合部或胃腺癌,无食管癌患者^[1-2]。一项评估多西他赛、顺铂、氟尿嘧啶联合贝伐珠单抗的一线方案对晚期胃食管结合部恶性肿瘤疗效的研究结果显示,6 个月 PFS 率为 79%,中位无进展生存期(PFS)为 12 个月,中位 OS 为 16.8 个月,2 年生存率为 37%^[3]。2016 年国内一项观察性研究结果显示,一线放化疗失败后的食管癌患者接受贝伐珠单抗和替吉奥治疗后,客观缓解率(ORR)为 22.4%,疾病控制率(DCR)为 61.8%,中位 PFS 为 4.9 个月,中位 OS 为 8.1 个月^[4]。这项研究虽显示贝伐珠单抗联合替吉奥治疗一线放化疗失败的食管癌患者安全有效,但仍需要大样本 III 期随机对照临床研究证实该联合方案对食管癌患者的价值。

在中国,小分子酪氨酸激酶抑制剂的代表药物是安罗替尼。中国食管癌的病理类型不同于欧美国家,以食管鳞癌为主,而国外以食管腺癌为主。安罗替尼是我国自主研发的抗肿瘤新药,是一种新型小分子多靶点受体,如 VEGFR、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)、干细胞生长因子受体等酪氨酸激酶抑制剂。在 2019 年美国临床肿瘤学会胃肠道研讨会上,安罗替尼用于二线及以上治疗晚期食管鳞癌的 ALTER-1102 研究结果正式公布,为中国食管癌患者带来了新的选择。该研究纳入 165 例中国食管癌患者,以 2:1 比例随机分成两组并分别给予安罗替尼或安慰剂 12mg/d,给药 2 周停 1 周,每 3 周为 1 个疗程,直至疾病进展或出现不可耐受的不良反应。结果显示,安罗替尼组较安慰剂组中位 PFS 明显延长(3.02 个月比 1.41 个月, $HR=0.46,95\%CI:0.32\sim 0.66,P<0.01$),DCR 明显改善(64%比 18%, $P<0.01$),且不良反应相对较小,

最常见的 3/4 级不良反应为高血压(15.6%)和食欲减退(5.5%)^[5]。基于 ALTER-1102 研究令人振奋的结果,《中国临床肿瘤学会食管癌诊疗指南》2019 年版将安罗替尼单药纳入食管鳞癌的二线及以上治疗 II 级专家推荐(2A 类证据)。自此,食管鳞癌在标准化疗失败后有了新的靶向药物选择,这对于改善患者的预后是利好消息。

关于其他小分子酪氨酸激酶抑制剂在晚期食管癌治疗的探索性研究结果中,虽有部分显示出一定的疗效,但其安全性应引起注意。一项纳入使用舒尼替尼联合紫杉醇治疗 28 例晚期食管或胃食管结合部癌患者的研究结果表明,舒尼替尼联合紫杉醇方案 2 年 PFS 率为 25%,并不优于既往的临床研究数据,且有 4 例患者出现 5 级不良反应,包括上消化道出血、胃肠道/食管瘘和无法解释的死亡。因此研究者不推荐进一步探索舒尼替尼联合紫杉醇的联合方案^[6]。一项单臂、II 期临床研究观察索拉非尼治疗化疗耐药的食管癌的疗效,结果显示 8 周 PFS 率为 61%,中位 PFS 为 3.6 个月,中位 OS 为 9.7 个月,3 级及以上不良反应较少。因此,研究者们建议深入探讨索拉非尼在晚期食管癌后线治疗中的应用前景^[7]。2017 年一项探索阿帕替尼单药用于二线及以上食管鳞癌的单臂研究结果显示,阿帕替尼单药作为食管鳞癌后线治疗的 ORR 为 24.2%,DCR 为 74.2%,中位 PFS 为 115d,中位 OS 为 209d,且安全性良好^[8]。在 2018 年欧洲肿瘤内科学会年会上,一项关于阿帕替尼联合替吉奥用于二线及以上晚期食管鳞癌的前瞻性研究被收录为壁报,结果显示部分缓解(PR)率、疾病稳定(SD)率分别为 20%和 70%,研究者认为这种联合治疗方案初步疗效明显且不良反应可耐受,且这两种药物均为口服药,能提高患者的治疗依从性。2019 年一项研究结果显示,在晚期食管鳞癌二线及以上治疗中,与替吉奥联合多西他赛比较,阿帕替尼联合多西他赛能明显提高疗效(ORR 为 88.9%比 11.1%;DCR 为 93.3%比 33.3%;中位 PFS 为 175d 比 85d)^[9]。

虽然食管癌的抗血管生成靶向治疗取得了一定的进展,但总体临床研究结果不尽人意,食管癌的肿瘤异质性可能是导致疗效欠佳的主要原因。筛选抗血管生成靶向治疗潜在的优势获益人群是未来重要的研究方向之一。

2 抗血管生成靶向药物在胃癌中的应用

在我国,胃癌是发病率和死亡率均排名前五的恶性肿瘤。由于筛查普及率较低,我国新发胃癌患者中超过 70%已处于进展期或晚期。晚期胃癌患者接受单独传统

化疗的中位 OS 为 1 年。自靶向 Her-2 治疗的曲妥珠单抗开启了胃癌靶向治疗新时代后,挖掘潜在靶点成为胃癌领域的研究热点。

首先评估下血管靶向药物贝伐珠单抗在胃癌中的应用。前文提及的 AVAGAST 与 AVATAR 两项研究以失败告终,但该类其他药物在胃癌中仍展现出较好的研究前景。雷莫芦单抗是一种与 VEGFR 细胞外结构域结合的完全人源性单克隆抗体,阻断 VEGF 介导的血管生成。在晚期胃癌及胃食管结合部腺癌二线治疗中,已证实雷莫芦单抗单药或联合紫杉醇都能改善患者的生存。REGARD 研究是一项雷莫芦单抗单药治疗经一线化疗后进展的晚期胃癌及胃食管结合部腺癌的研究。在这项双盲、安慰剂对照试验中,335 例患者按 2:1 比例分组并分别给予雷莫芦单抗和安慰剂,结果显示雷莫芦单抗组较安慰剂组有明显生存获益,中位 OS 分别为 5.2 和 3.8 个月($HR=0.776, 95\%CI:0.603\sim0.998, P<0.05$);6 个月 OS 率分别为 42%和 32%;12 个月 OS 率分别为 18%和 11%^[10]。RAINBOW 研究是一项雷莫芦单抗联合紫杉醇治疗经一线化疗后进展的晚期胃癌及胃食管结合部腺癌的研究,该研究规模更大,按 1:1 比例招募了来自 27 个国家 170 个中心的 665 例患者,分别给予雷莫芦单抗联合紫杉醇或安慰剂联合紫杉醇。结果显示雷莫芦单抗联合紫杉醇组的患者中位 OS 明显延长(9.63 个月比 7.36 个月, $HR=0.807, 95\%CI:0.678\sim0.962, P<0.05$)^[11]。基于 REGARD 和 RAINBOW 研究的结果,美国食品药品监督管理局(FDA)批准雷莫芦单抗联合紫杉醇用于既往经氟尿嘧啶类或铂类治疗后进展的晚期胃癌和胃食管结合部腺癌。雷莫芦单抗也是晚期胃癌抗血管生成靶向治疗领域中首个被证实有效的药物。自从雷莫芦单抗单药及雷莫芦单抗联合紫杉醇在晚期胃癌二线治疗获得成功,近些年来正不断开展基于雷莫芦单抗联合化疗、免疫治疗的方案用于晚期胃癌二线治疗或围手术期治疗的众多临床研究。北京大学肿瘤医院沈琳教授牵头的随机、多中心、双盲的 III 期 RAINBOW-ASIA 研究即将完成:单周方案紫杉醇单药联合或不联合雷莫芦单抗治疗一线进展的晚期胃癌和胃食管结合部腺癌。雷莫芦单抗近期有望在中国获批。

由于现有一线治疗对 Her-2 阴性的晚期胃癌及胃食管结合部腺癌的疗效有限,有研究开始探索雷莫芦单抗联合化疗在晚期胃癌一线治疗中的作用,但屡屡受挫。2016 年,雷莫芦单抗/安慰剂联合 FOLFOX 方案的随机 II 期临床试验并未达到主要终点或次要终点:中位 PFS 为 6.4 个月和 6.7 个月($HR=0.98, 95\%CI:0.69\sim1.37$);

意向治疗(ITT)人群中位 OS 为 11.7 个月和 11.5 个月^[12]。RAINFALL 研究旨在评估雷莫芦单抗联合氟尿嘧啶类药物与顺铂能否改善一线治疗的疗效,该研究随机分配了 645 例初治患者,分部给予雷莫芦单抗联合氟尿嘧啶类药物与顺铂(326 例)或安慰剂联合氟尿嘧啶类药物与顺铂(319 例)的一线治疗方案,结果显示雷莫芦单抗组 PFS 为 5.7 个月,仅比安慰剂组提高 0.3 个月,该结果难以支持雷莫芦单抗用于一线治疗。而基于放射影像中心独立审查的敏感性分析并未能证实 PFS 的差异($HR=0.961, 95\%CI:0.768\sim1.203, P>0.05$),且两组 OS 比较差异无统计学意义(11.2 个月比 10.7 个月, $HR=0.962, 95\%CI:0.801\sim1.156, P>0.05$)^[13]。因此,不建议顺铂联合氟尿嘧啶类中添加雷莫芦单抗用于晚期胃癌及胃食管结合部腺癌的一线治疗。基于以上两项研究,雷莫芦单抗在晚期胃癌一线治疗中至今仍无重要地位,如何筛选可能获益人群以及选择最佳的化疗配伍是未来突破的关键点。

李进教授和秦叔逵教授牵头的阿帕替尼用于胃癌或胃食管结合部腺癌三线治疗方案的 III 期临床研究成功证明了阿帕替尼作为三线方案的有效性。该临床研究结果显示,阿帕替尼组 OS 为 6.5 个月,安慰剂组 OS 为 4.7 个月($HR=0.709, 95\%CI:0.537\sim0.937, P<0.05$),阿帕替尼组 PFS 为 2.6 个月,安慰剂组 PFS 为 1.8 个月($HR=0.444, 95\%CI:0.331\sim0.595, P<0.01$),且安全性和耐受性均良好^[14]。基于这项研究,国家食品药品管理总局(CFDA)批准阿帕替尼用于晚期胃癌的三线治疗。阿帕替尼是第一个被证实能改善晚期胃癌生存的小分子靶向药物,是晚期胃癌患者二线治疗失败之后的新选择。从药物经济学、患者依从性及操作便利性考虑,阿帕替尼口服给药也更为方便。

近些年,阿帕替尼联合化疗的方案用于晚期胃癌一线治疗、二线治疗或转化治疗的临床研究正不断开展着。国内已有阿帕替尼单药用于一线治疗的晚期胃癌患者的个案报道,且疗效明显,治疗后转移灶缩小明显^[15-16]。虽只是部分的个案报道,但也展示出了阿帕替尼参与一线治疗当中的巨大潜力。国内外正在开展包含阿帕替尼的方案一线治疗晚期胃癌的临床研究。2017 年国内一项观察性研究探索了阿帕替尼单药用于二线治疗晚期胃癌的有效性及其安全性,该研究共纳入 23 例一线化疗失败的晚期胃癌及胃食管结合部腺癌,结果显示中位 PFS 为 4.43 个月,中位 OS 为 9.11 个月,ORR 为 8.7%,DCR 为 69.6%,最常见的 3 级以上不良反应为血压升高和血小板减少^[17]。一项阿帕替尼联合多西他赛用

于晚期胃癌二线治疗的 II 期临床研究中期结果显示,阿帕替尼联合多西他赛与多西他赛单药相比,DCR 率明显提高(60%比 31%, $P<0.05$)^[18]。Ahead-G325 研究探讨了阿帕替尼联合替吉奥与紫杉醇用于单一不可切除因素胃癌的术前转化治疗。在这项研究纳入的 28 例患者中,疗效评估为 PR 21 例,SD 5 例,ORR 为 75%,DCR 为 92.9%;在 21 例 PR 患者中,除 3 例拒绝手术外,其余 18 例接受手术的患者均达到 R0 切除。Ahead-G325 研究结果初步证明了初始不可切除的胃癌患者可从含阿帕替尼的转化化疗方案中明显获益^[19]。

除了阿帕替尼,以瑞戈非尼为代表的小分子抑制剂在一些 I B 期、II 期试验中被证实其在难治性胃癌中的有效性。瑞戈非尼是一个三通道多激酶抑制剂,抑制的激酶除了与血管生存相关之外,还包括与肿瘤微环境、肿瘤增殖相关。为研究瑞戈非尼在难治性晚期胃癌患者中的临床价值,2012 年的一项随机、II 期、双盲、安慰剂对照的 INTEGRATE 研究结果显示:接受瑞戈非尼患者的中位 PFS 为 2.6 个月,而接受安慰剂患者的中位 PFS 为 0.9 个月($HR=0.40,95\%CI:0.28\sim0.59,P<0.01$),且瑞戈非尼组的中位 OS 较安慰剂组有延长趋势(5.8 个月比 4.5 个月, $HR=0.74,95\%CI:0.51\sim1.08,P>0.05$)^[20]。大规模验证瑞戈非尼是否对难治性晚期胃癌有疗效的 III 期试验正在计划和入组中。在 2019 年美国临床肿瘤学会年会(ASCO)中,日本东部癌症中心汇报了 I B 期 REGONIVO 研究结果,该研究探索了瑞戈非尼联合纳武利尤单抗治疗微卫星稳定(MSS)占绝大多数的经治晚期胃癌和结直肠患者的效果。纳入的 25 例晚期胃癌患者中位 PFS 为 5.8 个月,其中在 11 例 MSS 晚期胃癌患者中观察到客观治疗反应,胃癌的 ORR 为 44%(11/25)^[21]。2019 年欧洲肿瘤内科学会年会会议公布了一项探索瑞戈非尼联合紫杉醇用于晚期胃癌二线或以上治疗的 I B 期 REPEAT 研究结果,瑞戈非尼联合紫杉醇 80mg/m² 治疗的最大耐受剂量为 120mg/d,中位 PFS 和 OS 分别为 4.1 和 7.8 个月,该联合方案耐受性良好^[22]。同时,呋喹替尼作为一种高选择性 VEGFR 的口服抗血管生成抑制剂,其联合紫杉醇用于晚期胃癌或胃食管结合部腺癌的关键性 III 期临床研究目前尚未公布最终的研究结果。

抗血管生成药物无论是贝伐珠单抗还是雷莫芦单抗,应用于晚期胃癌的一线治疗的研究大多以失败而告终。然而,抗血管生成药物应用于晚期胃癌的二线、三线治疗的研究却得到了令人振奋的结果,寻找引入抗血管生成药物的最佳时机以及特异性预测标志物仍是亟待

攻克的难题。

3 抗血管生成靶向药物在结直肠癌中的应用

2004 年 AVF2107 研究证明,贝伐珠单抗联合 FOLFIRI 方案的一线治疗较安慰剂联合 FOLFIRI 能使晚期结直肠癌患者得到明显的生存获益,OS 分别为 20.3 和 15.6 个月($HR=0.66,P<0.01$),PFS 分别为 10.6 和 6.2 个月($HR=0.54,P<0.01$),反应率分别为 44.8%和 34.8%($P<0.01$),且患者对于贝伐珠单抗的耐受性良好^[23]。AVF2107 研究具有里程碑的意义,基于该结果,贝伐珠单抗被 FDA 批准用于晚期结直肠癌一线治疗,这正式拉开了抗血管生成靶向药物大规模应用于临床治疗的序幕。NO16966 研究评估了贝伐珠单抗联合含奥沙利铂的化疗方案(XELOX 或 FOLFOX)的有效性。贝伐珠单抗联合含奥沙利铂化疗方案一线治疗较安慰剂联合含奥沙利铂化疗方案延长了研究的主要终点 PFS(9.4 个月比 8.0 个月, $HR=0.83,95\%CI:0.72\sim0.95,P<0.01$),OS 的变化虽无统计学差异,但有延长趋势(21.3 个月比 19.9 个月, $HR=0.89,95\%CI:0.76\sim1.03,P>0.05$)^[24]。NO16966 研究显示了奥沙利铂为基础的化疗方案上加上贝伐珠单抗可提高晚期结直肠癌一线治疗的疗效。在 70 岁以上的老年晚期结直肠癌患者一线治疗中,III 期随机试验 AVEX 证实了贝伐珠单抗联合卡培他滨的有效性:贝伐珠单抗联合卡培他滨组 PFS 为 9.1 个月($HR=0.53,95\%CI:0.41\sim0.69,P<0.01$),卡培他滨单药组 PFS 为 5.1 个月^[25]。TRIBE 研究共入组 508 例初治的晚期结直肠癌患者,随机分组并分别给予贝伐珠单抗联合 FOLFOXIRI 或贝伐珠单抗联合 FOLFIRI,结果显示贝伐珠单抗联合 FOLFOXIRI 组较贝伐珠单抗联合 FOLFIRI 组主要终点中位 PFS 明显改善(12.1 个月比 9.7 个月, $HR=0.75,95\%CI:0.62\sim0.90,P<0.01$),OS 也有延迟趋势(31.0 个月比 25.8 个月, $HR=0.79,95\%CI:0.63\sim1.00,P>0.05$),但是贝伐珠单抗联合 FOLFOXIRI 组 3/4 级不良反应(神经毒性、口腔炎、腹泻和中性粒细胞减少等)的发生率明显升高^[26]。TRIBE 研究证实贝伐珠单抗联合三药化疗方案能使患者生存获益,但考虑到相对较高的不良反应,应慎重选择适用的患者人群。

在围手术的转化治疗中,贝伐珠单抗联合化疗也有重要的临床意义。国际多中心 II 期随机试验 OLIVIA 研究证实贝伐珠单抗联合 FOLFOXIRI 比贝伐珠单抗联合 FOLFOX 具有更高的手术切除率(61%比 49%)、ORR(81%比 62%)、PFS(18.6 个月比 11.5 个月, $HR=0.43,95\%$

CI:0.26~0.72)和 OS(未达到中位 OS 比 32.2 个月,HR=0.35,95%CI:0.15~0.80)^[27]。在 2019 年欧洲肿瘤内科学会年会上,复旦大学附属中山医院许剑民教授汇报了一项贝伐珠单抗联合化疗对比单纯化疗用于 I 期不可手术切除且仅限于肝转移的 RAS 突变型结直肠癌(LBA31)的研究结果。这项研究共入组 241 例不可切除仅限于肝脏转移的 RAS 突变型结直肠癌患者,并随机分为贝伐珠单抗联合化疗组(121 例)和单纯的化疗组(120 例)。结果显示贝伐珠单抗联合化疗组的转化切除率明显高于单纯化疗组(22.3%比 5.8%, $P<0.01$),且联合治疗组的 ORR(54.5%比 36.7%, $P<0.01$)、中位 PFS(9.5 个月比 5.6 个月, $P<0.01$)和 OS(25.7 个月比 20.5 个月, $P<0.05$)均明显延长。该研究结果提示,RAS 突变型患者虽然预后较差,但利用化疗药物联合抗新生血管生成药物(如贝伐珠单抗)仍能明显提高转化切除率。TRIBE2 是一项 III 期随机临床研究,679 例不可切除的晚期结直肠癌患者按 1:1 比例随机分配接受贝伐珠单抗+FOLFOXIRI,疾病进展后采用相同治疗方案(试验组,339 组)或贝伐珠单抗+FOLFOX,疾病进展后接受贝伐珠单抗+FOLFIRI(对照组,340 例),将 PFS2(从随机化开始到第 1 次进展后再次治疗期间发生第 2 次进展或死亡的时间)作为主要研究终点。研究结果显示,两组的中位 PFS2 分别为 19.1 和 16.4 个月($HR=0.74,95\%CI:0.62\sim0.88,P<0.01$);OS 分别为 27.6 和 22.6 个月($HR=0.81,95\%CI:0.67\sim0.98,P<0.05$)^[28]。TRIBE2 研究支持对于合适(如年龄 ≤ 70 岁、患者的体力活动状态(PS)分 ≤ 1 分)的右侧和/或 RAS/BRAF 突变晚期结直肠癌患者,贝伐珠单抗联合 FOLFOXIRI 可能是最佳的一线治疗选择。

2016 年,ASCO、欧洲肿瘤内科学会年会的 3 项重要的临床研究(PEAK、FIRE-3 和 CALGB 80405 研究)发现,左半结肠癌患者预后优于右半结肠癌,左半结肠癌患者用抗 EGFR 单抗优于抗 VEGF 单抗,右半结肠癌患者使用抗 VEGF 单抗优于抗 EGFR 单抗。基于以上研究结果,2019 年美国国立综合癌症网络指南(v2 版)对于晚期肠癌一线治疗作如下推荐:适合强化治疗的患者,可考虑选用 FOLFOX 或 FOLFIRI 或 CapeOX 或 FOLFOXIRI 联用贝伐珠单抗。《中国临床肿瘤学会结直肠癌诊疗指南》2019 年版首次将左右半结肠癌分别进行推荐:在潜在可切除的患者中,对于适合强烈治疗的左半结肠癌(RAS 和 BRAF 均野生型)患者,FOLFOX/CapeOX/FOLFIRI/FOLFOXIRI 联用贝伐珠单抗是 II 级推荐;对于适合强烈治疗的右半结肠癌(RAS 和 BRAF

均野生型)患者,FOLFOX/CapeOX/FOLFIRI/FOLFOXIRI 联用贝伐珠单抗是 I 级推荐;在姑息一线治疗的患者中,对于适合强烈治疗的左半结肠癌(RAS 和 BRAF 均野生型)患者,FOLFOX/CapeOX/FOLFIRI/FOLFOXIRI 联用贝伐珠单抗是 II 级推荐,对于适合强烈治疗的右半结肠癌(RAS 和 BRAF 均野生型)患者,FOLFOX/CapeOX/FOLFIRI/±贝伐珠单抗是 I 级推荐,FOLFOXIRI 联用贝伐珠单抗是 II 级推荐。

在二线治疗中,ECOG E3200 研究证实贝伐珠单抗联合二线化疗 FOLFOX 与仅用 FOLFOX 相比,能明显改善一线 FOLFIRI 方案进展后的晚期结直肠癌患者的 OS(12.9 个月比 10.8 个月, $HR=0.75,P<0.01$)和 PFS(7.3 个月比 4.7 个月, $HR=0.61,P<0.01$)^[29]。但是如果患者在含有贝伐珠单抗的一线治疗后肿瘤进展了,那么贝伐珠单抗是否可以继续跨线使用 TML 研究(ML18147)证实,在贝伐珠单抗联合标准一线化疗方案治疗失败后,在标准二线化疗方案的基础上,仍可以使用贝伐珠单抗。ML18147 研究结果显示:与仅用标准二线化疗方案相比,沿用贝伐珠单抗与标准二线化疗方案联用可以使 OS(11.2 个月比 9.8 个月, $HR=0.81,95\%CI:0.69\sim0.94,P<0.01$)和 PFS(5.7 个月比 4.1 个月, $HR=0.68,95\%CI:0.59\sim0.78,P<0.01$)明显延长,差异均有统计学意义^[30]。III 期随机试验 VELOUR 研究和 TML 研究设计较为类似,在以奥沙利铂为基础的一线治疗(其中约 30%的患者接受了贝伐珠单抗)进展后,二线使用阿柏西普联合 FORFIRI 或安慰剂联合 FORFIRI。阿柏西普是一种完全人源化的重组融合蛋白。VEGFR 有 1 和 2 两个亚型,而阿柏西普是通过将靶向这两个亚型的区域融合来抑制肿瘤血管生成。结果显示,阿柏西普联合 FORFIRI 的二线治疗可以使中位 OS 从 12.06 个月延长到 13.50 个月($HR=0.817,95\%CI:0.713\sim0.937,P<0.01$),中位 PFS 从 4.67 个月延长到 6.90 个月($HR=0.758,95\%CI:0.661\sim0.869,P<0.01$),但阿柏西普联合 FORFIRI 的不良反更明显^[31]。因此,阿柏西普被 FDA 批准适用于晚期结直肠癌。在一线选用贝伐珠单抗联合 FOLFOX 治疗方案进展后的晚期结直肠癌患者中,随机、多中心、双盲的 III 期 RAISE 研究结果显示:二线雷莫芦单抗联合 FOLFIRI 组与安慰剂联合 FOLFIRI 组相比,中位 OS 明显延长(13.3 个月比 11.7 个月, $HR=0.844,95\%CI:0.730\sim0.976,P<0.05$),达到了研究的主要终点;两组的 PFS 分别为 5.7 和 4.5 个月($HR=0.793,95\%CI:0.697\sim0.903,P<0.01$);雷莫芦单抗联合 FOLFIRI 组的 3/4 级中性粒细胞减少、高血压、乏力、腹泻等不良反应

发生率更高^[32]。RAISE 研究的阳性结果为晚期结直肠癌患者的二线治疗提供了一个新选择,但仍需大量临床试验进行验证。从以上几个关于 VEGF 靶向药物联合化疗用于二线治疗的临床研究显示,二线治疗方案选用 VEGF 靶向药物联合化疗可以延长 1.5~2 个月的 OS,可有较高的不良反应发生率,但尚可控制。

CORRECT 研究纳入了 760 例既往治疗失败的转移性结直肠癌患者,按 2:1 比例分组并分别给予瑞戈非尼或安慰剂治疗。该研究的主要终点是 OS,结果显示瑞戈非尼组和安慰剂组的 OS 分别为 6.4 和 5.0 个月 ($HR=0.77, 95\%CI:0.64\sim0.94, P<0.01$),次要终点 PFS 分别为 1.9 和 1.7 个月 ($HR=0.49, 95\%CI:0.42\sim0.58, P<0.01$),瑞戈非尼优于安慰剂^[33]。CONCUR 研究纳入了 204 例亚洲患者,按 2:1 比例分组并分别给予瑞戈非尼或安慰剂治疗。该研究的主要研究终点也是 OS,结果显示瑞戈非尼组和安慰剂组的 OS 分别为 8.8 和 6.3 个月 ($HR=0.55, 95\%CI:0.40\sim0.77, P<0.01$),瑞戈非尼优于安慰剂^[34]。在真实世界中,REBECCA 开放式单臂研究也得到了类似的结果:中位 OS 为 5.6 个月,12 个月 OS 率为 22%,中位 PFS 为 2.7 个月,12 个月 PFS 率为 7%^[35]。基于以上种种研究结果,CFDA 批准瑞戈非尼作为氟尿嘧啶类、奥沙利铂和伊立替康等现有标准治疗失败的三线用药。在前文提到的 REGONIVO 研究中,晚期结直肠癌患者中位 PFS 为 6.3 个月,ORR 为 36%(9/25),其中 MSS 型结直肠癌的 ORR 为 33%(8/24)^[21]。与既往瑞戈非尼单药或是纳武利尤单抗单药治疗结直肠癌的相关研究相比,这些结果证实了联合使用瑞戈非尼与纳武利尤单抗可以增加治疗的有效性;但在中国随后的多家中心进行了类似探索性研究,并未看到类似结果。在 CONCUR 研究中,约 40% 的患者在既往治疗中从未接受过靶向治疗,预示着在二线治疗甚至一线治疗中瑞戈非尼可能也有一定的有效性。LCCC1029 研究纳入接受过含奥沙利铂和氟尿嘧啶方案一线治疗后进展的患者,按 2:1 比例随机分配并给予瑞戈非尼联合 FOLFIRI 或安慰剂联合 FOLFIRI 的二线治疗。结果显示瑞戈非尼联合 FOLFIRI 较安慰剂联合 FOLFIRI,能明显延长患者的 PFS(6.14 个月比 5.29 个月, $HR=0.69, P<0.05$);两组 OS 分别为 13.2 和 12.0 个月 ($HR=1.06, P>0.05$);在可评估疗效的患者中,两组 ORR 分别为 32% 和 19% ($P>0.05$);在 ITT 人群中,两组 ORR 分别为 27% 和 18% ($P>0.05$)^[36]。LCCC1029 研究结果

证实,瑞戈非尼联合 FOLFIRI 方案的耐受性好,且联合方案较单纯 FOLFIRI 方案患者 PFS 获益明显。

FRESCO 研究共纳入 416 例既往至少接受过二线标准化疗失败的转移性结直肠癌患者,按 2:1 比例随机分配至呋喹替尼组或安慰剂组。结果显示呋喹替尼组和安慰剂组的中位 OS 分别为 9.3 和 6.6 个月 ($HR=0.65, 95\%CI:0.51\sim0.83, P<0.01$);中位 PFS 分别为 3.7 和 1.8 个月 ($HR=0.26, 95\%CI:0.21\sim0.34, P<0.01$),且既往无论是否接受过抗 VEGF 和/或抗 EGFR 治疗,呋喹替尼均可获益。在安全性方面,呋喹替尼总体良好,3 种常见的不良反应分别为高血压、手足综合征(HSFR)和蛋白尿,临床上可以有效管理^[37]。基于 FRESCO 研究结果,《中国临床肿瘤学会结直肠癌诊疗指南》2019 年版将呋喹替尼作为 I 级推荐,推荐用于既往已接受过奥沙利铂和伊立替康治疗的晚期结直肠癌患者(无论 RAS 或 BRAF 突变状态)的三线治疗。在 2019 年中国临床肿瘤学会会议上,秦叔逵教授汇报了 FRESCO 研究中肝转移亚组的结果:呋喹替尼组较安慰剂组明显改善中位 OS(8.61 个月比 5.98 个月, $HR=0.59, 95\%CI:0.45\sim0.77, P<0.01$)和中位 PFS(3.71 个月比 1.84 个月, $HR=0.22, 95\%CI:0.17\sim0.30, P<0.01$);亚组分析结果提示,无论患者是否存在肺转移、是否既往接受过靶向治疗、K-RAS 是否突变,患者均能从呋喹替尼中得到生存获益;呋喹替尼组和安慰剂组分别有 3.8% 和 2.0% 的患者观察到肝毒性反应,呋喹替尼组无 3 级及以上肝毒性反应发生。FRESCO 研究结果提示,呋喹替尼对于晚期结直肠癌患者能广泛获益,再次夯实了呋喹替尼在晚期结直肠癌三线治疗中的标准地位。同时在 FRESCO 研究中也观察到 HSFR 是呋喹替尼组最常见的药物相关不良事件。在 2019 年中国临床肿瘤学会会议上,白玉贤教授报道了呋喹替尼受试者是否出现 HSFR 与有无生存获益的分析结果,证实呋喹替尼组有 HSFR 的患者中位 OS 较无 HSFR 的患者明显延长(11.24 个月比 7.54 个月, $HR=0.57, P<0.01$),有 HSFR 的患者中位 PFS 较未报告 HSFR 的患者明显延长(5.49 个月比 3.48 个月, $HR=0.70, P<0.01$)。

抗血管生成靶向药物的使用,能使晚期结直肠癌患者得到巨大的生存获益,但临床上仍有相当一部分患者会产生耐药。因此,进一步探索抗血管生成靶向治疗的耐药机制十分重要。同时也存在一些问题,如贝伐珠单抗等药物缺乏特异高效的生物学标志物等,这需要进行进一步研究明确。

4 抗血管生成靶向药物治疗中面临的问题和前景

在抗血管药物的疗效评价中,除了已有的实体瘤的疗效评价标准 1.1 标准(RECIST 1.1),如何结合其他影像学征象(如血流灌注变化、肿瘤中空洞形成、密度变化等)或治疗前后生物标志物(如细胞因子、循环血管内皮细胞、循环肿瘤细胞等)变化,建立一套更适用于抗血管药物的评价标准是未来的研究重点。在治疗前,如何预测抗血管生成靶向药物的疗效,寻找到有效的生物标志物也是目前面临的主要挑战。除了 RAS 基因的突变状态之外,治疗前检测血清 VEGF、乳酸脱氢酶、IL-8、癌胚抗原水平,病理切片观察微血管密度等均可能作为潜在预测疗效的生物标志物,但仍需进一步的基础实验及转化研究来验证。此外,更好地控制抗血管生成靶向药物相关的不良反应也值得关注。

目前在消化道肿瘤中,抗血管生成靶向药物的适应证在不断增加。同时也有越来越多的临床试验探索抗血管生成靶向药物潜在的适合应用领域,如抗血管治疗同其他靶向治疗、免疫治疗等联合应用,这为恶性肿瘤患者提供了生存获益的可能性。

5 参考文献

- [1] Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(30):3968-3976. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.2236.
- [2] Shen L, Li J, Xu J, et al. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study)[J]. *Gastric cancer*, 2015, 18(1):168-176. DOI:10.1007/s10120-014-0351-5.
- [3] Shah MA, Jhaveri M, Iason DH, et al. Phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil with bevacizumab in patients with metastatic gastroesophageal adenocarcinoma[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2011, 29(7):868. DOI:10.1200/JCO.2010.32.0770.
- [4] Nie K, Geng C, Zhang L, et al. Clinical Observation of Bevacizumab Combined with S-1 in the Treatment of Pretreated Advanced Esophageal Carcinoma[J]. *Chinese Medical Sciences Journal*, 2016, 31(4):221-227.
- [5] Huang J, Xiao J, Fang W, et al. Anlotinib in chemotherapy-refractory metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): A randomized, double-blind, multicenter phase II trial[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2019, 37(4_suppl):95-95. DOI:10.1200/JCO.2019.37.4_suppl.95.
- [6] Schmitt JM, Sommers SR, Fisher W, et al. Sunitinib Plus Paclitaxel in Patients with Advanced Esophageal Cancer: A Phase II Study from the Hoosier Oncology Group[J]. *Journal of Thoracic Oncology*, 2012, 7(4):760-763. DOI:10.1097/JTO.0b013e31824abc7c.
- [7] Janjigian YY, Vakiani E, Ku GY, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with chemotherapy refractory metastatic esophageal and gastroesophageal (GE) junction cancer[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e0134731. DOI:10.1371/journal.pone.0134731.
- [8] Li J, Wang L. Efficacy and safety of apatinib treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Oncotargets and Therapy*, 2017, 10:3965. DOI:10.2147/OTT.S132756.
- [9] Li J, Jia Y, Gao Y, et al. Clinical efficacy and survival analysis of apatinib combined with docetaxel in advanced esophageal cancer[J]. *Oncotargets and Therapy*, 2019, 12:2577. DOI:10.2147/OTT.S191736.
- [10] Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *The Lancet*, 2014, 383(9911):31-39. DOI:10.1016/S0140-6736(13)61719-5.
- [11] Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial[J]. *The Lancet Oncology*, 2014, 15(11):1224-1235. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70420-6.
- [12] Yoon HH, Bendell JC, Braithel FS, et al. Ramucirumab combined with FOLFOX as front-line therapy for advanced esophageal, gastroesophageal junction, or gastric adenocarcinoma: a randomized, double-blind, multicenter Phase II trial[J]. *Annals of Oncology*, 2016, 27(12):2196-2203. DOI:10.1093/annonc/mdw423.
- [13] Fuchs CS, Shitara K, Bartolomeo DM, et al. Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *The Lancet Oncology*, 2019, 20(3):420-435. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30791-5.
- [14] Li J, Qin S, Xu J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2016, 34(13):1448-1454. DOI:10.1200/JCO.2015.63.5995.
- [15] Wang Y, Bi M, Zhang H, et al. Apatinib in gastric carcinoma: A case report of partial response for first-line treatment in advanced disease[J]. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*, 2017, 13(5):e528-e530. DOI:10.1111/ajco.12648.
- [16] Yang Y, Zhang W, Yao J, et al. First-line treatment of apatinib in elderly patient of advanced gastric carcinoma: A case report of NGS-driven targeted therapy[J]. *Cancer Biology & Therapy*,

- 2018, 19(5):355–358. DOI:10.1080/15384047.2018.1423917.
- [17] Zhang Y, Gou M, Han C, et al. Efficacy and safety of apatinib as second-line therapy for advanced gastric cancer: a single-center observational study[J]. *Anti-Cancer Drugs*, 2018, 29(2): 184–189. DOI:10.1097/CAD.0000000000000582.
- [18] Wang Z, Dai G, Zhou Y, et al. Apatinib combined with docetaxel in second-line treatment of advanced gastric cancer: A prospective randomized controlled clinical study[J]. *Annals of Oncology*, 2017, 28(suppl_10):660.
- [19] Cheng X, Xu Z, Du Y, et al. Phase II study of conversion therapy using S1/paclitaxel chemotherapy plus apatinib in unresectable gastric cancer (Ahead-G325 trial)[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2017, 35(4_suppl):53. DOI:10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.53.
- [20] Pavlakis N, Sjoquist KM, Martin AJ, et al. Regorafenib for the treatment of advanced gastric cancer (INTEGRATE): a multinational placebo-controlled phase II trial[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2016, 34(23):2728. DOI:10.1200/JCO.2015.65.1901.
- [21] Fukuoka S, Hara H, Takahashi N, et al. Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced gastric (GC) or colorectal cancer (CRC): An open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial (REGONIVO, EPOC1603)[J]. *ASCO*, 2019.
- [22] Khurshed M, Stroses C I, Schokker S, et al. Regorafenib in combination with paclitaxel for beyond first-line treatment of advanced esophagogastric cancer(REPEAT): A phase I b trial with expansion cohort[J]. *ESMO*, 2019.
- [23] Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer[J]. *New England Journal of Medicine*, 2004, 350(23): 2335–2342. DOI:10.1056/NEJMoa032691.
- [24] Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2008, 26(12):2013–2019. DOI:10.1200/JCO.2007.14.9930.
- [25] Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer(AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial[J]. *The Lancet Oncology*, 2013, 14(11):1077–1085. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70154-2.
- [26] Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer [J]. *New England Journal of Medicine*, 2014, 371(17):1609–1618. DOI: 10.1056/NEJMoa1403108.
- [27] Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial[J]. *Annals of Oncology*, 2014, 26(4): 702–708. DOI:10.1093/annonc/mdu580.
- [28] Cremolini C, Antoniotti C, Lonardi S, et al. Updated results of TRIBE2, a phase III, randomized strategy study by GONO in the first-and second-line treatment of unresectable mCRC [J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2019, 37 (15_suppl): 3508–3508. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.3508.
- [29] Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 20(25):1539–1544. DOI:10.1200/JCO.2006.09.6305.
- [30] Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial[J]. *The Lancet Oncology*, 2013, 14(1):29–37. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70477-1.
- [31] van Cutsem E, Taberero 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]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(28):3499–3506. DOI:10.1200/JCO.2012.42.8201.
- [32] Taberero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study[J]. *The Lancet Oncology*, 2015, 16(5):499–508. DOI:10.1016/S1470-2045(15)70127-0.
- [33] Grothey A, van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *The Lancet*, 2013, 381(9863):303–312. DOI:10.1016/S0140-6736(12)61900-X.
- [34] Li J, Qin S, Xu R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. *The Lancet Oncology*, 2015, 16(6):619–629. DOI:10.1016/S1470-2045(15)70156-7.
- [35] Adenis A, dela Fouchardiere C, Paule B, et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1):412. DOI:10.1186/s12885-016-2440-9.
- [36] Ma CJ, Huang CW, Yeh YS, et al. Regorafenib Plus FOLFIRI With Irinotecan Dose Escalated According to Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferase 1A1 Genotyping in Patients With Metastatic Colorectal Cancer[J]. *Oncol Res*, 2017, 25(5):673–679. DOI:10.3727/97818823455816X14786040691928.
- [37] Li J, Qin S, Xu RH, et al. Effect of fruquintinib vs placebo on overall survival in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: the FRESCO randomized clinical trial[J]. *Jama*, 2018, 319(24): 2486–2496. DOI:10.1001/jama.2018.7855.

(收稿日期:2019-11-13)

(本文编辑:陈丹)