



**张文**，复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科副主任医师，硕士生导师。主要从事胃肠道肿瘤的临床和基础研究，曾在美国MD Anderson肿瘤中心肿瘤内科担任访问学者。曾被评为复旦大学附属肿瘤医院优秀临床一线工作者和复旦大学附属肿瘤医院优秀教师。获得上海市科委课题、复旦大学基础-临床医学交叉研究基金、肿瘤医院院级基金等。参与获得上海市科技进步二等奖和高等学校科学研究优秀成果奖二等奖。在国内外学术杂志上发表了学术论文30余篇。参与编著《现代肿瘤学》等。

## 晚期结直肠癌的化疗进展

李文桦 综述，张 文 审校

复旦大学附属肿瘤医院肿瘤内科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，上海 200032

**[摘要]** 化疗是晚期结直肠癌的主要治疗手段，以氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)、奥沙利铂和伊立替康为主的三药是晚期肠癌治疗的重要药物，联合化疗和“打打停停”的治疗模式在提高疗效的同时兼顾了治疗的耐受性。新的化疗药物雷替曲塞、替吉奥和TAS-102也在临床中获得应用。就晚期结直肠癌化疗的进展进行综述。

**[关键词]** 结直肠癌；化疗；转移

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2015.11.007

中图分类号: R735.3 文献标识码: A 文章编号: 1007-3639(2015)11-0877-13

**Advances in chemotherapy for advanced colorectal cancer** LI Wenhua, ZHANG Wen (Department of Medical Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: ZHANG Wen E-mail: zw65242@163.com

**[Abstract]** Chemotherapy is the main treatment approach for advanced colorectal cancer. The 5-fluorouracil (5-FU), oxaliplatin and irinotecan are three major chemotherapeutic drugs. The combined chemotherapy and “stop and go” treatment mode increase the efficacy and patients’ tolerance. The new drugs, raltitrexed, S-1 and TAS-102, have been approved for use in cancer treatment. This article reviews the new development in chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer.

**[Key words]** Colorectal cancer; Chemotherapy; Metastases

大部分转移性结直肠癌患者都不能治愈，姑息性化疗是主要的治疗手段。对于仅存在肝或肺转移灶的局部复发或局限性腹腔内转移的患者有通过手术获得治愈的机会，但绝大多数晚期患者

的治疗目标仍是提高生活质量、延长生存期。

全程化治疗策略管理理念提出需要根据不同的患者类型及治疗目的，对晚期结直肠癌患者的化疗选择合适的治疗方案，才能真正做到个体化的最佳治疗模式。本文对晚期结直肠癌化疗的新进展作一综述。

## 1 化疗的目标策略

根据ESMO指南, 将晚期转移性结直肠癌分为4组:

① 伴有临床症状的不可切除的晚期转移患者: 这部分患者虽已无根治手术的机会, 但存在临床症状影响生活质量, 急需有效的化疗短期控制症状, 但总体的治疗目标仍为姑息性; ② 不伴有临床症状的不可切除的晚期转移患者: 这部分患者已无手术切除机会, 但不伴有临床症状, 以姑息性治疗为原则, 可选择单药序贯或两药联合方案化疗; ③ 潜在可切除的转移性患者: 这部分患者初诊时转移灶或原发灶无法手术切除, 但有望通过强劲有效的治疗退缩肿瘤从而获得手术机会。采用多药联合化疗, 结合靶向治疗有助于尽快获得手术切除的机会; ④ 可切除的转移性患者: 这部分患者初诊时虽有转移灶或复发病灶, 但可以通过手术完整切除, 对于这部分患者围手术期化疗可能提高无疾病进展时间<sup>[1]</sup>。

根据不同患者的不同类型, 选择相应的治疗策略已成为晚期肠癌治疗的新理念, 对晚期患者进行全程化管理, 既体现在对治疗目的明确上, 也体现在个体化治疗药物和方案的选择中。

## 2 化疗药物和方案

数10年来, 氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-FU)是晚期结直肠癌唯一的活性药物。2000年后伊立替康、奥沙利铂、卡培他滨、抗血管内皮生长因子(贝伐珠单抗)和抗表皮生长因子受体的单克隆抗体(西妥昔单抗C225、帕尼单抗)的问世大幅延长了晚期肠癌患者的生存时间。最近获批的阿柏西普静脉剂型和瑞格非尼(VEGF受体1-3激酶、间质激酶和致癌性激酶的活性抑制剂)是最新的靶向治疗药物。在化疗药物方面, 口服活性5-FU类药物S-1(包含有替加氟、吉美嘧啶和奥替拉西钾3种成分)及新药TAS-102也相继在临床中应用。

### 2.1 5-FU类药物

5-FU作为晚期结直肠癌的基础药物在过去40多年中一直是重要的化疗主体。作为细胞毒

性药物, 它通过抑制胸苷酸合成酶(thymidylate synthetase, TS)破坏DNA合成, 而静脉推注5-FU还具有抑制RNA合成的作用<sup>[2]</sup>。5-FU在体内快速代谢成不具活性的代谢产物, 有极小部分患者(约1.8%)存在二氢嘧啶脱氢酶(dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD)缺乏, 因无法正常代谢可能导致致命性的不良反应<sup>[3]</sup>。

5-FU有静脉推注和静脉滴注两种给药方式, 前者有效率约为10%, 后者有效率更高, 但两者对长期生存的影响差异不显著<sup>[4-5]</sup>。静脉推注给药出现3/4度中性粒细胞缺乏症比例更高(31% vs 4%), 而静脉滴注出现手足综合征更多(34% vs 13%)<sup>[6]</sup>。

亚叶酸钙(leucovorin, LV)可以与TS结合成更稳定的结构, 通过延长对酶的抑制起到增强5-FU细胞毒性的作用<sup>[7]</sup>。相比单用5-FU静脉推注, 5-FU/LV能够提高1倍的疗效, 甚至提高了10%的1年生存率<sup>[8-9]</sup>。在奥沙利铂和伊立替康问世前, 5-FU/LV方案一直是晚期结直肠癌的标准一线治疗方案; 甚至在新药问世后, 对于不可耐受化疗不良反应的患者, 5-FU/LV仍是值得推荐的治疗方案。

5-FU和LV联合治疗具有静脉推注和静脉滴注两种模式。静脉推注有Mayo方案(5-FU 425 mg/m<sup>2</sup>, LV 20 mg/m<sup>2</sup>, 静脉推注, 第1~5天, 每4~5周重复)、改良的Mayo方案(5-FU 370 mg/m<sup>2</sup>, LV 200 mg/m<sup>2</sup>, 静脉推注, 第1~5天, 每4~5周重复)<sup>[10]</sup>及Roswell Park方案(5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, LV 500 mg/m<sup>2</sup>, 静脉推注, 每周给药, 连续6周, 休息2周)<sup>[11]</sup>。每月给药的方案发生中性粒细胞缺乏症和口腔黏膜炎事件更多, 而每周给药出现腹泻比例更高, 5 d静脉推注的方案在女性患者中不良反应大于男性, 因此相对而言, 每周用药的Roswell Park方案应用更为广泛<sup>[11-13]</sup>。静脉滴注主要有De Gramont方案(LV 200 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>, 静脉推注, 600 mg/m<sup>2</sup>, 持续静脉滴注22 h, 第1~2天, 每2周重复), 相比静脉推注方案而言, 静脉滴注具有更好的疗效和无进展生存期(progression-free survival, PFS), 中位总生存期(overall survival,

OS)有延长趋势(62周 vs 57周,  $P=0.067$ )<sup>[14]</sup>。静脉滴注方案出现血液学毒性和胃肠道不良反应的比例相对更低,因此,在之后的联合奥沙利铂或伊立替康为基础的方案中多选择静脉滴注5-FU/LV。目前在临床联合化疗方案中更为广泛应用的是简化的LV5FU2方案(LV 400 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>, 静脉推注, 2 400 mg/m<sup>2</sup>, 持续静脉滴注46 h, 每2周重复)。

除了静脉用药的5-FU外, 5-FU类药物还有一些新型的口服制剂, 如卡培他滨。卡培他滨本身无细胞毒性, 但在体内经羧酸酯酶、胞苷脱氨酶和胸苷酸磷酸化酶(thymidine phosphorylase, TP)作用转变为具有细胞毒性的5-FU。它利用肿瘤组织中TP的活性比在正常组织中高的特性, 达到选择性肿瘤内激活的目的, 从而最大程度地降低了5-FU对正常人体细胞的损害<sup>[15]</sup>。研究表明口服卡培他滨单药(1 250 mg/m<sup>2</sup>口服, 第1~14天, 每3周为1个周期)与静脉推注5-FU/LV(Mayo方案)疗效相似, 甚至客观有效率更高(25% vs 16%)<sup>[16-17]</sup>。目前没有随机临床试验比较卡培他滨单药与5-FU/LV静脉滴注的方案。高胆红素血症和手足综合征是常见的卡培他滨的不良反应。

雷替曲塞是一种叶酸抑制剂, 也是TS抑制剂<sup>[18]</sup>。它可以作为DPD缺乏患者的5-FU代替物。虽然尚未在美国上市, 但有研究报道对于伊立替康或奥沙利铂失败的二线治疗中可以考虑采用<sup>[19-22]</sup>。

## 2.2 奥沙利铂为主的联合化疗

奥沙利铂是二氨基环己烷的铂类复合物, 能阻断DNA的复制和转录, 是唯一被证明在晚期肠癌中联合5-FU治疗有效的铂类药物<sup>[23]</sup>。早年有II期临床研究报道奥沙利铂单药一线治疗有效率为20%~25%<sup>[24]</sup>, 但之后的随机对照临床研究显示单药治疗疗效极低<sup>[25]</sup>。因而, 单药奥沙利铂不作为晚期肠癌的一线选择。

奥沙利铂联合5-FU/LV具有协同作用, 欧洲的3项III期临床研究比较了奥沙利铂联合5-FU/LV(FOLFOX)与单用5-FU/LV的一线治疗的疗效结果<sup>[26-28]</sup>, 均提示奥沙利铂联合5-FU/LV有效

率提高1倍, PFS较单用5-FU/LV延长约3个月, 但OS均无差别。而3项研究中患者治疗失败后大多接受了后续奥沙利铂或伊立替康化疗。对照组的生存期比5-FU时代有了显著的改进, 间接提示后续治疗具有生存益处。3项研究的OS改善较明显, 可能与先后接受过所有3个有效药物的治疗的患者比例高有关。

在De Gramont开展的III期研究中, 420例晚期初治的结直肠癌患者随机进入5-FU/LV组和FOLFOX4组(奥沙利铂85 mg/m<sup>2</sup>, 第1天+De Gramont方案), 两组客观有效率分别为51%和22%, PFS为9个月和6.2个月, OS为16.2个月和14.7个月。加用奥沙利铂后3/4度中性粒细胞缺乏症(42% vs 5%)和腹泻(12% vs 5%)发生率相对更多<sup>[26]</sup>。此研究奠定了FOLFOX4方案在晚期肠癌中一线治疗的地位。

随后法国FFCD2000-05研究<sup>[29]</sup>对奥沙利铂和5-FU/LV的剂量做了改良, 采用奥沙利铂100 mg/m<sup>2</sup>联合简化的LV5FU2的FOLFOX6方案对比简化的LV5FU2, 联合用药组客观有效率(58% vs 24%)和PFS(7.6个月 vs 5.3个月)显著提高, 中位OS两者相似(16.2个月 vs 16.4个月)。进一步调整奥沙利铂剂量为85 mg/m<sup>2</sup>联合简化的LV5FU2的改良FOLFOX6方案目前在临床上也广为应用。

奥沙利铂联合口服卡培他滨(XELOX)也是常用的肠癌一线、二线治疗方案。根据II期研究结果<sup>[30-32]</sup>: 采用奥沙利铂130 mg/m<sup>2</sup>, 第1天, 卡培他滨1 000 mg/m<sup>2</sup>口服, 第1~14天, 每3周重复的方案, 患者客观有效率为36%~55%, 中位OS为19.5个月。在超过70岁的老年患者中也有采用低剂量起始奥沙利铂(85 mg/m<sup>2</sup>)联合卡培他滨的方案<sup>[33]</sup>, 如果患者能耐受, 后续第2、3个疗程时奥沙利铂剂量可以升高到110 mg/m<sup>2</sup>和130 mg/m<sup>2</sup>, 该方案客观有效率达到41%, 中位OS接近初始即为130 mg/m<sup>2</sup>奥沙利铂的高剂量方案(14.4个月), 该研究仅有5%患者出现3/4度血液学毒性, 8%患者出现外周神经毒性, 13%患者出现严重的手足综合征, 对老年患者耐受性良好。

联合两种5-FU类药物制剂, 究竟FOLFOX方案好还是XELOX方案更优? 多项随机对照研究显示, XELOX方案与FOLFOX方案疗效和耐受性基本相当, 但两者不良反应谱有所不同<sup>[34-38]</sup>。TREE-1研究<sup>[34]</sup>作为一项II期研究, 150例患者随机入组FOLFOX6组、XELOX组或bFOL组(奥沙利铂85 mg/m<sup>2</sup>, 第1、15天+LV 20 mg/m<sup>2</sup>, 每周1次, 连续3周, 休息1周+5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>, 静脉推注, 每周1次, 连续3周, 休息1周), 研究发现FOLFOX与XELOX方案在有效率、疾病进展时间(time to progression, TTP)和OS上差异无统计学意义( $P>0.05$ )。但XELOX组患者出现手足综合征、3/4度恶心呕吐和神经毒性(38% vs 21%)比例更高, 也因不良反应终止治疗; 而FOLFOX组患者出现3/4度中性粒细胞缺乏症的比例更高(53% vs 15%), 而两组的3/4度腹泻发生率基本一致, 均为31%。AIO研究<sup>[35]</sup>入组474例患者随机进入XELOX组(奥沙利铂: 70 mg/m<sup>2</sup>, 第1、8天)和FUFOX组(奥沙利铂50 mg/m<sup>2</sup>+5-FU 2 000 mg/m<sup>2</sup>, 持续静脉滴注24 h+LV 500 mg/m<sup>2</sup>, 均为第1、8、15、22天, 每5周重复)。结果显示, XELOX和FUFOX组在客观有效率(54% vs 48%)、PFS (8.0个月 vs 7.1个月)和OS (18.8个月 vs 16.8个月)上差异无统计学意义( $P>0.05$ )。有研究回顾性分析了6项II期或III期XELOX对比FOLFOX方案一线治疗的临床研究数据, 结果发现XELOX方案相对有效率更低, 但有效率的下降并未转化为生存的影响, 两者在PFS和OS上无显著差别, XELOX组患者出现血小板下降和手足综合征反应更多, 而FOLFOX组出现中性粒细胞缺乏症比例更高<sup>[39]</sup>。因此, XELOX和FOLFOX在疗效上基本相似, 但口服卡培他滨不需要静脉置管相对便捷, 但出现血小板下降和手足综合征的不良反应大。

韩国开展的一项非劣效性随机多中心III期研究入组了340例晚期一线肠癌患者接受S-1联合奥沙利铂的SOX方案或XELOX方案, 结果发现SOX方案的PFS不低于XELOX方案(HR=0.79, 95%CI: 0.60~1.04), 而且有效率高

于XELOX(48% vs 36%), 但3/4度中性粒细胞缺乏症、血小板下降和腹泻反应更多见<sup>[31]</sup>。SOFT研究<sup>[30]</sup>在SOX方案的基础上加用贝伐珠单抗。结果发现, 在512例日本一线晚期肠癌患者中SOX/贝伐珠单抗不劣于FOLFOX/贝伐珠单抗, 两组中位PFS分别为11.5个月和11.7个月, 客观有效率相似, 分别为61%和62%。因此, SOX也可以作为亚洲人群中晚期肠癌一线治疗的选择<sup>[40]</sup>, 但S-1在美国尚未批准上市。

以奥沙利铂为主的方案也可以应用于一线伊立替康治疗失败的晚期结直肠癌。在随机III期GERCOR临床研究中, FOLFOX和FOLFIRI两组在PD后交叉互换, 一线FOLFIRI方案治疗失败后采用FOLFOX6二线治疗患者的有效率为15%, PFS为4.2个月<sup>[41]</sup>。一项在美国和加拿大开展的大规模随机III期临床研究中, 812例伊立替康治疗失败的晚期肠癌患者随机分为3组: 一组接受奥沙利铂单药(85 mg/m<sup>2</sup>, 每2周重复), 一组采用De Gramont 5-FU/LV方案(LV 200 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>, 静脉推注, 600 mg/m<sup>2</sup>, 持续静脉滴注22 h, 第1~2天), 另一组为FOLFOX4方案<sup>[32]</sup>。研究显示, FOLFOX4组客观有效率显著高于奥沙利铂单药和5-FU/LV组(分别为9.6%、1.1%和0.7%); 中位TTP时间FOLFOX4组显著高于5-FU/LV组(4.2个月 vs 2.1个月), 同时更多的患者采用FOLFOX4方案后症状好转(28% vs 15%), 中位OS分别为9.8个月和8.7个月。虽然FOLFOX4组出现3/4度不良反应(如腹泻、恶心呕吐和中性粒细胞缺乏症等)比例更高, 但并未因此导致治疗提前终止率或治疗相关死亡率的升高<sup>[33]</sup>。另一项III期非劣效性研究, 627例经伊立替康/5-FU一线治疗失败后的晚期肠癌患者随机入组FOLFOX4或XELOX组, 观察奥沙利铂二线治疗的疗效, 发现XELOX方案在有效率、TTP和中位OS上均不劣于FOLFOX4方案<sup>[35]</sup>。因此, 奥沙利铂联合5-FU/LV(FOLFOX)在美国被批准用于伊立替康一线治疗失败后治疗结束6个月内复发、进展的晚期结直肠癌。

神经毒性是奥沙利铂的主要不良反应, 可

分为可逆性蓄积性感觉神经病变和急性感觉神经综合征,前者以远端感觉缺失和感觉障碍为主要表现,累积剂量达到850 mg/m<sup>2</sup>后出现3度感觉神经病变的发生率为10%~15%,并随着剂量进一步累积症状加重;后者以突发的手、足、口周区域感觉缺失和感觉障碍为主要表现,可伴有下颌关节僵硬,咽喉麻痹虽罕有发生,但一旦出现往往十分严重。在奥沙利铂输注期间应避免口服冰冷液体、触碰金属或冰冷物品。可通过延长静脉输注的时间(从2 h延长至6 h)避免急性感觉神经综合征的再次发生。

急性输注反应也是奥沙利铂的一个重要不良反应,约25%接受奥沙利铂治疗的患者可能会出现皮疹、发热、视觉及呼吸系统症状。轻中度反应患者可以考虑予以苯海拉明和激素对症处理,待症状缓解后继续用药,并延长静脉滴注时间或减少剂量。

### 2.3 伊立替康及其为主的联合化疗

伊立替康是拓扑异构酶 I 抑制剂,破坏DNA的双链结构。无论是单药还是联合5-FU或其他靶向药物在晚期肠癌中均有效。

伊立替康单药可用于5-FU治疗失败的患者,相比最佳支持治疗,单药伊立替康能提高1年生存率(36% vs 14%)和生活质量<sup>[42]</sup>。

有4项Ⅲ期临床试验证实,伊立替康联合5-FU/LV相比单用5-FU/LV具有更好的生存优势。欧洲Douillard研究<sup>[43]</sup>入组387例初治的晚期结直肠癌患者,随机进入5-FU/LV组和伊立替康联合5-FU/LV组,联合用药组有效率(49% vs 31%)、TTP(6.7个月 vs 4.4个月)和OS(17.4个月 vs 14.1个月)均获得显著提高。联合用药组出现伊立替康相关的不良反应更多,如3/4度的腹泻(44% vs 27%)和中性粒细胞缺乏症(29% vs 2%~4%),但均可控、不具有蓄积性。另一项欧洲EORTC 40986研究<sup>[44]</sup>入组430例晚期肠癌患者,随机分为单周5-FU/LV静滴组和伊立替康联合5-FU/LV组,研究也发现加入伊立替康后有效率和PFS明显提高,OS虽也有提高(20.1个月 vs 16.9个月),但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。美国Saltz

等<sup>[45]</sup>开展的研究采用的是静脉推注的5-FU/LV联合伊立替康(IFL方案:伊立替康125 mg/m<sup>2</sup>,5-FU 500 mg/m<sup>2</sup>,静脉推注,LV 20 mg/m<sup>2</sup>,静脉推注,每周重复,连续4周,休息2周),虽然IFL方案相比静脉推注5-FU/LV疗效更好,但IFL方案不良反应较静脉滴注5-FU/LV联合伊立替康(FOLFIRI方案)更为严重<sup>[45-48]</sup>。因此,IFL方案已不作为伊立替康联合FU/LV的优选给药方案。BICC-C研究<sup>[46]</sup>比较了3种不同的含CPT-11和5-FU类药物的方案,患者随机进入5-FU静脉滴注联合CPT-11(FOLFIRI)组、改良的IFL(mIFL)组或卡培他滨联合CPT-11(CapeIRI)组。FOLFIRI组PFS比mIFL组(7.6个月 vs 5.9个月, $P=0.004$ )和CapeIRI组(7.6个月 vs 5.8个月, $P=0.015$ )明显延长,FOLFIRI组的OS达到23.1个月,mIFL组为17.6个月( $P=0.087$ ),CapeIRI组为18.9个月( $P=0.27$ )。CapeIRI组Ⅲ度以上不良反应最多,FOLFIRI组最少。该研究显示,FOLFIRI在疗效和安全性方面优于mIFL或CapeIRI。FOLFIRI方案应作为晚期结直肠癌一线治疗的选择。

伊立替康也可用于奥沙利铂失败后的二线治疗,FOLFIRI方案二线治疗有效率为4%~20%,PFS为2.5~7.1个月<sup>[41,49-50]</sup>。

伊立替康能否与卡培他滨联合获得与5-FU/LV同样的疗效呢?有两项Ⅲ期研究因为伊立替康联合卡培他滨的不良反较大而提早终止了这样的组合。BICC-C研究<sup>[46]</sup>CapeIRI组患者在腹泻和脱水的发生率上显著高于FOLFIRI和mIFL组,而且未带来疗效上的优势;EORTC 41005研究<sup>[51]</sup>直接比较FOLFIRI方案和CapeIRI方案的疗效和安全性,研究早期即有8例患者发生了治疗相关性死亡,其中6例发生在CapeIRI组,而2例发生在FOLFIRI组,CapeIRI组有61%的患者需要减量,而在FOLFIRI组仅有7%,因而提前终止了该项研究。然而,最新的一篇Meta分析同时纳入了6项临床研究<sup>[46,51-55]</sup>探讨了CapeIRI(加或不加贝伐珠单抗)与FOLFIRI方案(加或不加贝伐珠单抗)的疗效和不良反应,其中包括了以上2项Ⅲ期研究,也加入了新近开展

的同时联合贝伐珠单抗用药的几项研究, Meta分析结果提示CapeIRI与FOLFIRI具有相似的疗效和安全性<sup>[56]</sup>。复旦大学附属肿瘤医院牵头国内多中心也探索了伊立替康联合卡培他滨单周治疗方案(XELIRI: 伊立替康90 mg/m<sup>2</sup>, 第1天+卡培他滨1 200 mg/m<sup>2</sup>口服, 每天2次, 第1~5天, 每周重复)的可行性, 结果显示3/4度腹泻发生率为7.7%, 中性粒细胞缺乏症发生率为17.3%, 一线PFS为8.5个月, 二线PFS为5个月<sup>[57]</sup>。目前, CapeIRI方案可以作为FOLFIRI方案的一种替代, 但仍未作首选推荐, 如何选择更为合适的剂量提高疗效和耐受性, 尤其是对老年患者, 需要进一步的探索。

同样作为氟尿嘧啶类药物, S-1联合伊立替康方案也在日本获得了较好的疗效。FIRIS研究发现伊立替康方案在晚期肠癌二线治疗中不劣于FOLFIRI方案, 可作为新的治疗选择<sup>[58]</sup>。II期研究数据提示伊立替康联合贝伐珠单抗可能获得FOLFOX/CapeOX联合贝伐珠单抗相似的疗效<sup>[59]</sup>, 相应的III期TRICOLORE研究也在进行<sup>[60]</sup>。

SN-38是伊立替康的活性代谢产物, 通过尿苷二磷酸葡萄糖醛酰转移酶(UGT1A1)代谢。个体存在UGT1A1基因的多态性, 现已发现UGT1A1基因多态性与伊立替康的不良反应相关。北美人群中10%的患者存在UGT1A1\*28等位基因纯合子突变(UGT1A1 7/7), 这些患者出现伊立替康引起的胃肠道反应和中性粒细胞缺乏症风险高; 但中国人群中UGT1A1 7/7型比例仅占4.3%<sup>[61]</sup>, 但亚洲人群存在UGT1A1\*6突变, UGT1A1\*6 G/A或A/A型患者酶活性较低, 出现3/4度腹泻和中性粒细胞缺乏症的风险也增高<sup>[62]</sup>。有研究提示, 可以根据UGT1A1的基因突变检测结果选择伊立替康使用的剂量<sup>[63]</sup>。

究竟先用奥沙利铂为基础的方案还是伊立替康为基础的方案尚无明确定数, 两者在不良反应上各有差异, 可以根据患者的意愿和肿瘤的特性做个体化选择。尽可能地让患者接受到所有有效的化疗药物和方案, 相比用药先后的选择对患者的整体获益更为关键<sup>[64-65]</sup>。

## 2.4 两药联合化疗方案的选择

鉴于奥沙利铂和伊立替康均具有良好的疗效, 两者联合5-FU/LV究竟孰优孰劣? N9741研究入组了795例患者, 随机进入IFL、FOLFOX4或IROX(奥沙利铂85 mg/m<sup>2</sup>, 第1天, 伊立替康200 mg/m<sup>2</sup>, 第1天, 每3周重复)方案组<sup>[23]</sup>。由于FOLFOX4组较IFL组显示出显著的疗效优势且不良反应小, 该研究被提早揭盲<sup>[24]</sup>。FOLFOX4组无论是在客观有效率(45% vs 31%)、TTP(8.7个月 vs 6.9个月)还是OS(20个月 vs 15个月)上均优于IFL组。接受IFL治疗的患者出现脱发、腹泻、呕吐、恶心以及中性粒细胞缺乏性发热比例更高; 接受FOLFOX4方案治疗的患者因出现蓄积性感觉神经毒性而停止治疗比例较高<sup>[48]</sup>。而在之后的更新数据中, FOLFOX组也较IROX组显示出在有效率(43% vs 36%)、TTP(9.2个月 vs 6.7个月)和OS(19.5个月 vs 17.3个月)上的优势<sup>[25]</sup>。超过70岁的患者接受IROX方案出现3度及以上血液学毒性比例明显升高。

考虑到静脉推注的5-FU/LV可能影响后续疗效, 之后2项欧洲研究和1项日本研究采用了一线贝伐珠单抗联合FOLFOX或贝伐珠单抗联合FOLFIRI方案对比研究<sup>[27-28,41]</sup>, 结果发现, 改用静脉滴注的5-FU/LV后, FOLFOX和FOLFIRI方案疗效相当。

GERCOR研究采用的是FOLFOX6方案随机对比FOLFIRI方案(伊立替康180 mg/m<sup>2</sup>, LV 200或400 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 2 400~3 000 mg/m<sup>2</sup>, 持续静脉滴注46 h, 每2周重复), 226例初治患者允许在随机方案治疗失败后替换另一试验方案。两组患者治疗有效率(54% vs 56%)、PFS(8.0个月 vs 8.5个月)和OS (20.6个月 vs 21.5个月)结果均类似。入组至二线治疗后PFS分别为14.2个月和10.9个月( $P=0.64$ ), OS分别为21.5个月和20.6个月( $P=0.99$ )。该研究主要终点是PFS, 两种用药顺序在PFS和OS方面差异无统计学意义( $P>0.05$ )。先用FOLFIRI组3/4度的黏膜炎和恶性呕吐发生率高, 先用FOLFOX4组3/4度的中性粒细胞缺乏症和神经毒性发生

率高<sup>[26]</sup>。

意大利的研究随机选取360例初治一线患者,接受Douillard方案(伊立替康180 mg/m<sup>2</sup>,第1天, LV 100 mg/m<sup>2</sup>,第1~2天, 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>,静脉推注, 600 mg/m<sup>2</sup>,持续静脉滴注22 h,第1~2天)或FOLFOX4方案化疗,两组患者治疗有效率(31% vs 34%)、PFS(均为7个月)和OS(14个月 vs 15个月)结果均类似,不良反应差别也不大<sup>[27]</sup>。

而在日本开展的WJOG 4407研究中,进行贝伐珠单抗联合FOLFOX或贝伐珠单抗联合FOLFIRI两组的非劣效分析,2014年ASCO大会上报告的数据显示两组的PFS分别为10.7个月和12个月,OS为28.9个月和31.8个月,有效率为62%和64%<sup>[28]</sup>。

可以发现,在N9741研究中由于伊立替康联合组(IFL)采用了静脉推注的5-FU,导致了疗效劣于FOLFOX,而当伊立替康和奥沙利铂均联合静脉滴注5-FU/LV后两者之间未见显著差异。无论是FOLFOX还是FOLFIRI都是标准的一线治疗方案,方案的选择可以给予患者对两者不同不良反应的侧重考量及个人选择。

## 2.5 三药联合方案的尝试

奥沙利铂和伊立替康都是晚期肠癌有效的治疗药物,两者联合在一线和二线治疗中也显示出了不错的疗效。

II期研究探索了奥沙利铂联合伊立替康(IROX)二线治疗的疗效,入组62例5-FU治疗失败的患者,随机进入IROX组(伊立替康200 mg/m<sup>2</sup>+奥沙利铂85 mg/m<sup>2</sup>,每3周重复)或FC/FO组(伊立替康与奥沙利铂替换联合5-FU/LV:伊立替康180 mg/m<sup>2</sup>,第1天,奥沙利铂85 mg/m<sup>2</sup>,第15天,每4周重复+De Gramont 5-FU/LV,每2周重复),IROX组客观有效率更高(23% vs 6%),中位OS相对较长(12.3个月 vs 9.8个月),耐受性相对更好<sup>[66]</sup>。由于临床大多一线已采用了奥沙利铂或伊立替康为主的方案,因此这项研究对临床应用的意义有限。

IROX方案以及三药联合FOLFOXIRI方案(奥沙利铂+伊立替康+5-FU/LV)在一线治疗中的

研究报道相对更多<sup>[67-70]</sup>。N9741研究更新结果发现IROX方案劣于一线FOLFOX4方案,尤其在老年患者中的不良反应大<sup>[69]</sup>。FIRI研究比较FOLFIRI与IROX一线治疗的疗效,发现两者客观有效率(均为41%)和OS(22个月 vs 19个月)无显著差异<sup>[71]</sup>。

值得注意的是,三药联合方案由于短期内有效率较高,对初始无法手术切除的肝转移患者可能带来争取手术切除的机会,从而长期获益<sup>[67,72]</sup>。然而,FOLFOXIRI方案是否一定优于FOLFIRI方案尚不明确,有两项III期临床研究对比FOLFOXIRI与FOLFIRI方案的疗效,但两者结果并不一致,但另一项FOLF-FOXIRI联合贝伐珠单抗对比FOLFIRI联合贝伐珠单抗的III期临床研究显示,FOLFOXIRI联合贝伐珠单抗在客观有效率、PFS上都优于FOLFIRI,但两组后续肝转移接受手术切除率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。意大利的研究对比FOLFOXIRI(伊立替康165 mg/m<sup>2</sup>,奥沙利铂85 mg/m<sup>2</sup>,LV 200 mg/m<sup>2</sup>,5-FU 3 200 mg/m<sup>2</sup>,持续静脉滴注48 h,每2周重复)和FOLFIRI治疗6个月的疗效,发现FOLFOXIRI客观有效率更高(66% vs 41%),同时更多的患者接受了肝转移的根治性切除(36% vs 12%)<sup>[67]</sup>;在中位随访了60个月后,FOLFOXIRI组显示出了更长的PFS(9.8个月 vs 6.8个月)和OS(23.4个月 vs 16.7个月),5年生存率分别为15%和8%<sup>[68]</sup>。FOLFOXIRI方案较FOLFIRI方案出现2/3度外周神经毒性(19% vs 0%)和3/4度中性粒细胞缺乏(58% vs 28%)比例更高,但两者在中性粒细胞缺乏性发热(5% vs 3%)和3/4度腹泻(20% vs 12%)发生率上差异无统计学意义( $P>0.05$ )<sup>[67]</sup>。TRIBE研究则在上述研究的基础上都加用了贝伐珠单抗,同样发现FOLF-FOXIRI+贝伐珠单抗组在有效率和PFS上较FOLFIRI+贝伐珠单抗更具优势,但未能发现FOLF-FOXIRI+贝伐珠单抗在肝转移切除率上有提升<sup>[73]</sup>。中位随访32.2个月后,客观有效率(65% vs 53%)和PFS(12.1个月 vs 9.7个月)的获益更为显著,但OS(31个月 vs 25.8个月)差异无统计学

意义( $P>0.05$ ), 肝转移切除率(15% vs 12%)差异也无统计学意义( $P>0.05$ )<sup>[74]</sup>。FOLFOXIRI组3/4度腹泻(19% vs 11%)、口腔炎(9% vs 4%)、中性粒细胞缺乏症(50% vs 21%)和外周神经毒性(5% vs 0%)发生率更高。与以上两项研究结果不同, Hellenic Oncology Group开展了一项纳入283例一线晚期肠癌患者的研究, 未能发现FOLFOXIRI对比FOLFIRI在疗效上的优势, 两者OS分别为21.5个月和19.5个月, TTP为8.4个月和6.9个月, 有效率为43%和34%。但值得注意的是, 在这项研究中FOLFOXIRI方案中药物剂量较之前研究中要低(奥沙利铂65 mg/m<sup>2</sup>, 伊立替康150 mg/m<sup>2</sup>)<sup>[70]</sup>。

尽管三药联合方案显示出了较好的疗效, 但目前并未能作为晚期肠癌的标准一线推荐方案, 对于需要短期内争取较高有效率获得转移灶切除机会且机体状况良好的患者可以考虑采用, 但对于老年患者三药方案需要慎用。

#### 2.6 新的细胞毒性药物TAS-102

TAS-102是一种新型的口服细胞毒性药物, 包含两种活性药物成分: 核苷类似物三氟尿苷和TP抑制剂<sup>[75]</sup>。在日本开展的一项随机对照II期研究中, 入组了172例晚期难治性肠癌患者, TAS-102较安慰剂能延长中位OS(9个月 vs 6.6个月), 其中主要的3/4度不良反应为血液学毒性<sup>[76]</sup>。基于这项研究结果, 启动了III期CONCOURSE临床研究, 入组800例难治性或5-FU、伊立替康、奥沙利铂、贝伐珠单抗和抗EGFR药物治疗失败的晚期肠癌患者, 一组接受TAS-102治疗(35 mg/m<sup>2</sup>, 口服, 1天2次, 第1~5天, 第8~12天, 每4周重复), 另一组接受安慰剂, 2014年大会报告的初步结果显示, TAS-102显著提高了中位OS(7.1个月 vs 5.3个月, HR=0.68, 95%CI: 0.58~0.81), 且这一生存获益与是否接受过瑞格非尼无关<sup>[77]</sup>。尽管TAS-102疾病控制率有所提高(44% vs 16%), 但只有8例患者客观有效。2014年ESMO GI会议报道了该研究的安全性结果, TAS-102最常见的不良反应为胃肠道反应和血液学毒性<sup>[78]</sup>。但目前, TAS-102仍在临床研究阶段, 尚无法通过商业途

径获得。

### 3 “打打停停”与维持治疗

对于病灶无法切除但也并未进展的患者, 初始化疗的最佳持续时间尚存在争议。总体来讲, 化疗期间能否中断治疗必须因人而异, 其决定因素包括对化疗的耐受情况、化疗的疗效、肿瘤体积、部位及症状。对于疾病发展缓慢或因联合用药后不良反应较大的患者, 可以在疾病稳定后考虑采用“打打停停”的治疗策略。

奥沙利铂可导致蓄积性感觉神经毒性, 这也是奥沙利铂引起的剂量限制性毒性。因此, 有多项临床试验针对是否可以暂停奥沙利铂用药来减轻神经毒性进行了探讨。

OPTIMOX-1试验<sup>[79]</sup>入组620例初治的晚期肠癌患者, 随机分为两组: 一组接受FOLFOX4方案化疗, 每2周1次直至病情进展(A组); 另一组接受FOLFOX7方案化疗, 仅行6个周期, 之后给予12个周期的无奥沙利铂维持治疗, 待病情进展再重新给予奥沙利铂。维持治疗方案: 第1天, LV 400 mg/m<sup>2</sup>, 持续静脉滴注2 h, 5-FU 3 000 mg/m<sup>2</sup>, 持续静脉滴注46 h, 每2周重复(B组)。FOLFOX4和FOLFOX7方案的初始缓解率(58.5% vs 59.2%)、PFS(9.0个月 vs 8.7个月)和中位OS(19.3个月 vs 21.2个月)均相似。B组患者在第7个周期后出现3/4度不良反应的概率明显更低。3度感觉神经毒性在A组和B组分别是17.9%和13.3%( $P=0.12$ )。该研究提示6个疗程后奥沙利铂“打打停停”的方式也能获得较好的疗效, 但由于B组多达60%的患者并未按计划重新接受奥沙利铂化疗, 因此掩盖了不含奥沙利铂的维持化疗对生存的益处<sup>[80]</sup>。

OPTIMOX-2试验<sup>[81]</sup>是原本计划招募600例患者的III期试验, 但贝伐珠单抗获批后该试验便停止了招募, 最后入组202例患者。随机分组, 一组接受mFOLFOX7方案治疗6个周期后5-FU/LV维持至疾病进展, 另一组接受mFOLFOLFOX7方案治疗6个周期后彻底停止治疗, 直至进展后再次使用mFOLFOX7方案治疗。该研究

结果提示完全停止治疗不利于预后：自随机分组时计算，维持治疗组具有明显更长的中位疾病控制持续时间(13.1个月 vs 9.2个月,  $P=0.046$ )和中位PFS(8.6个月和6.6个月)；还表现出中位OS改善的趋势(24个月 vs 20个月,  $P=0.42$ )。因此，疾病控制后建议维持5-FU/LV用药，而非完全停止化疗。

MRC COIN试验<sup>[82]</sup>也显示了停用化疗的疗效不及持续奥沙利铂联合5-FU类药物的一线化疗。该试验共纳入1 630例患者，随机分为两组，一组持续化疗直至病情进展、有不良反应或患者拒绝继续治疗，另一组在化疗12周后进入无化疗间期直至病情进展。该试验为非劣效性研究。持续治疗组的中位生存期并未明显优于间歇治疗组(19.6个月 vs 18.0个月, HR=1.087, 95%CI: 0.986~1.198)，但是95%CI上限超过了为生存期预设的非劣效性边界区间(1.162)。

CONcePT试验<sup>[83]</sup>也是一项多中心试验，它将受试者随机分为持续使用mFOLFOX7方案联合贝伐珠单抗组和间歇使用奥沙利铂组(每8个周期为一个时间段交替使用和停用奥沙利铂)，该试验证实，间歇使用奥沙利铂比持续使用更能延长一线治疗的持续时间(HR=0.581,  $P=0.0026$ )。

鉴于以上研究结果，目前针对奥沙利铂联合5-FU类药物为主的治疗方案可采用“打打停停”的治疗模式，而不推荐彻底停用化疗。但是化疗间隙期究竟采用5-FU类(或联合靶向药物，如贝伐珠单抗)维持治疗好还是停用一切化疗药物好，下面几项研究做了相应的探讨<sup>[84-86]</sup>。

NO16966试验<sup>[84]</sup>发现，接受以奥沙利铂为基础的化疗的患者在病情进展前停用贝伐珠单抗，可能会对结局产生不利影响；NO16966是一项随机试验，设置两个基于奥沙利铂的方案(XELOX和FOLFOX)，随着贝伐珠单抗在晚期肠癌批准后将试验方案进行了修改，以将患者进一步2×2随机分为贝伐珠单抗组和无贝伐珠单抗组。贝伐珠单抗的加入显著延长了两种方

案的PFS，但获益程度明显低于其他试验，且对缓解率无影响。虽然该研究设定治疗持续至疾病进展，但只有29%的贝伐珠单抗组患者接受治疗直至进展。根据患者在病情进展时正在治疗与否重新分析结果，研究者认为，为优化加用贝伐珠单抗的获益有必要持续治疗直至病情进展。

荷兰的CAIRO3试验<sup>[85]</sup>共纳入558例接受6个周期XELOX联合贝伐珠单抗治疗后病情稳定或改善的患者，这些患者都不适合行潜在治愈性转移灶切除术，将其随机分为持续性卡培他滨( $625\text{ mg/m}^2$ ，口服，1天2次)联合贝伐珠单抗组( $7.5\text{ mg/kg}$ ，每3周1次)或单纯观察组。按照试验方案，在出现第1次进展(PFS1)时，两组患者均接受XELOX方案联合贝伐珠单抗治疗，直至出现第2次进展(PFS2)。试验的主要终点是PFS2，从随机分组时开始计算。2014年ASCO胃肠道癌症研讨会上发表的初步报告显示，维持治疗组的PFS1(中位时间：8.5个月 vs 4.1个月, HR=0.43,  $P<0.0001$ )、PFS2(中位时间：11.7个月 vs 8.5个月, HR=0.67,  $P<0.0001$ )、2次进展时间(定义为从PFS1到病情再次进展或死亡的时间, 19.8个月 vs 15.0个月, HR=0.67,  $P<0.0001$ )均明显长于单纯观察组，并表现出OS更长的趋势(中位时间：21.7个月 vs 18.2个月, HR=0.87,  $P=0.16$ )。这提示5-FU类药物联合贝伐珠单抗可能用于维持治疗。

西班牙的MACRO试验<sup>[86]</sup>将接受过6个周期XELOX联合贝伐珠单抗一线化疗的患者随机分为持续治疗组或贝伐珠单抗单药维持治疗组，直至病情进展或患者不耐受治疗。试验未设不维持治疗组。贝伐珠单抗单药维持组的中位PFS和OS并没出现显著缩短，而严重的神经毒性、手足综合征及乏力的发生率显著下降。但是，该试验未能在95%CI预设上限内达到主要非劣效性终点。

#### 4 总结和展望

转移性结直肠癌不可切除的患者在仅接受最佳支持治疗的情况下，中位生存期为5~6个

月。全身化疗使患者的生存期出现有意义的改善, 在使用所有活性药物的患者中最为明显。目前可用的药物包括: 奥沙利铂、伊立替康、5-FU的胃肠外剂型和口服剂型、靶向血管生成的治疗(贝伐珠单抗、阿柏西普和瑞格非尼)及靶向表皮生长因子受体的治疗(西妥昔单抗和帕尼单抗)。

对于无法得到治愈的患者, 治疗目标是尽可能地延长生存期和提高生活质量。使用所有活性药物进行治疗可得到最佳结局; 对于部分IV期的患者(尤其是仅有肝转移的患者)能通过手术治愈, 一些肝转移患者起初无法切除, 不过如果化疗后能够充分缓解, 这些患者也有行手术切除的机会, 选择具体治疗方案的关键就不是延长生存期和提高生活质量, 而是早期退缩和客观有效率。根据患者的不同类型决定不同的治疗目标, 并选择合适的治疗药物和方案是晚期结直肠癌化疗的新方向。

#### [参 考 文 献]

- [ 1 ] VAN CUTSEM E, CERVANTES A, NORDLINGER B, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [ J ] . Ann Oncol, 2014, 25 (Suppl 3): 1-9.
- [ 2 ] SOBRERO A F, ASCHELE C, BERTINO J R. Fluorouracil in colorectal cancer—a tale of two drugs: implications for biochemical modulation [ J ] . J Clin Oncol, 1997, 15(1): 368-381.
- [ 3 ] VAN KUILENBURG A B, MULLER E W, HAASJES J, et al. Lethal outcome of a patient with a complete dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency after administration of 5-fluorouracil: frequency of the common IVS14+1G>A mutation causing DPD deficiency [ J ] . Clin Cancer Res, 2001, 7(5): 1149-1153.
- [ 4 ] O'DWYER P J, MANOLA J, VALONE F H, et al. Fluorouracil modulation in colorectal cancer: lack of improvement with N<sup>-</sup>phosphonoacetyl-L-aspartic acid or oral leucovorin or interferon, but enhanced therapeutic index with weekly 24-hour infusion schedule—an Eastern Cooperative Oncology Group/Cancer and Leukemia Group B Study [ J ] . J Clin Oncol, 2001, 19(9): 2413-2421.
- [ 5 ] PIEDBOIS P, ROUGIER P, BUYSE M, et al. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer [ J ] . J Clin Oncol, 1998, 16(1): 301-308.
- [ 6 ] LÉVY E, PIEDBOIS P, BUYSE M, et al. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors [ J ] . J Clin Oncol, 1998, 16(11): 3537-3541.
- [ 7 ] MINI E, TRAVE F, RUSTUM Y M, et al. Enhancement of the antitumor effects of 5-fluorouracil by folinic acid [ J ] . Pharmacol Ther, 1990, 47(1): 1-19.
- [ 8 ] THIRION P, MICHIELS S, PIGNON J P, et al. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: an updated meta-analysis [ J ] . J Clin Oncol, 2004, 22(18): 3766-3775.
- [ 9 ] BUYSE M, THIRION P, CARLSON R W, et al. Relation between tumour response to first-line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. Meta-Analysis Group in Cancer [ J ] . Lancet, 2000, 356(9227): 373-378.
- [ 10 ] POON M A, O'CONNELL M J, MOERTEL C G, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma [ J ] . J Clin Oncol, 1989, 7(10): 1407-1418.
- [ 11 ] JÄGER E, HEIKE M, BERNHARD H, et al. Weekly high-dose leucovorin versus low-dose leucovorin combined with fluorouracil in advanced colorectal cancer: results of a randomized multicenter trial. Study Group for Palliative Treatment of Metastatic Colorectal Cancer Study Protocol 1 [ J ] . J Clin Oncol, 1996, 14(8): 2274-2279.
- [ 12 ] BUROKER T R, O'CONNELL M J, WIEAND H S, et al. Randomized comparison of two schedules of fluorouracil and leucovorin in the treatment of advanced colorectal cancer [ J ] . J Clin Oncol, 1994, 12(1): 14-20.
- [ 13 ] WANG W S, LIN J K, CHIOU T J, et al. Randomized trial comparing weekly bolus 5-fluorouracil plus leucovorin versus monthly 5-day 5-fluorouracil plus leucovorin in metastatic colorectal cancer [ J ] . Hepatogastroenterology, 2000, 47(36): 1599-1603.
- [ 14 ] DE GRAMONT A, BOSSET J F, MILAN C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study [ J ] . J Clin Oncol, 1997, 15(2): 808-815.
- [ 15 ] SCHULLER J, CASSIDY J, DUMONT E, et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients [ J ] . Cancer Chemother Pharmacol, 2000, 45(4): 291-297.
- [ 16 ] HOFF P M, ANSARI R, BATIST G, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study [ J ] . J Clin Oncol, 2001, 19(8): 2282-2292.
- [ 17 ] VAN CUTSEM E, TWELVES C, CASSIDY J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study [ J ] . J Clin Oncol, 2001, 19(21): 4097-4106.
- [ 18 ] JACKMAN A L, TAYLOR G A, GIBSON W, et al. ICI D1694, a quinazoline antifolate thymidylate synthase inhibitor that is

- a potent inhibitor of L1210 tumor cell growth in vitro and in vivo: a new agent for clinical study [J]. *Cancer Res*, 1991, 51(20): 5579-5586.
- [ 19 ] APARICIO J, VICENT J M, MAESTU I, et al. Multicenter phase II trial evaluating a three-weekly schedule of irinotecan plus raltitrexed in patients with 5-fluorouracil-refractory advanced colorectal cancer [J]. *Ann Oncol*, 2003, 14(7): 1121-1125.
- [ 20 ] COMELLA P, CASARETTI R, CRUCITTA E, et al. Oxaliplatin plus raltitrexed and leucovorin-modulated 5-fluorouracil i.v. bolus: a salvage regimen for colorectal cancer patients [J]. *Br J Cancer*, 2002, 86(12): 1871-1875.
- [ 21 ] CORTINOVIS D, BAJETTA E, DI BARTOLOMEO M, et al. Raltitrexed plus oxaliplatin in the treatment of metastatic colorectal cancer [J]. *Tumori*, 2004, 90(2): 186-191.
- [ 22 ] LAUDANI A, GEBBIA V, LEONARDI V, et al. Activity and toxicity of oxaliplatin plus raltitrexed in 5-fluorouracil refractory metastatic colorectal adenocarcinoma [J]. *Anticancer Res*, 2004, 24(2C):1139-1142.
- [ 23 ] DEBRAUD F, MUNZONE E, NOLE F, et al. Synergistic activity of oxaliplatin and 5-fluorouracil in patients with metastatic colorectal cancer with progressive disease while on or after 5-fluorouracil [J]. *Am J Clin Oncol*, 1998, 21(3): 279-283.
- [ 24 ] BÉCOUARN Y, YCHOU M, DUCREUX M, et al. Phase II trial of oxaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. Digestive Group of French Federation of Cancer Centers [J]. *J Clin Oncol*, 1998, 16(8):2739-2744.
- [ 25 ] ROTHENBERG M L, OZA A M, BIGELOW R H, et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(11):2059-2069.
- [ 26 ] DE GRAMONT A, FIGER A, SEYMOUR M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(16): 2938-2947.
- [ 27 ] GIACCHETTI S, PERPOINT B, ZIDANI R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2000, 18(1):136-147.
- [ 28 ] GROTHEY A, DESCHLER B, KROENING H, et al. Phase III study of bolus 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (Mayo) vs weekly high-dose 24 h 5-FU infusion/FA + oxaliplatin in advanced colorectal cancer (abstract) [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2002, 21(10): 129.
- [ 29 ] DUCREUX M, MALKA D, MENDIBOURE J, et al. Sequential versus combination chemotherapy for the treatment of advanced colorectal cancer (FFCD 2000-05): an open-label, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(11): 1032-1044.
- [ 30 ] CASSIDY J, TABERNERO J, TWELVES C, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(11): 2084-2091.
- [ 31 ] FELIU J, SALUD A, ESCUDERO P, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) as first-line treatment for elderly patients over 70 years of age with advanced colorectal cancer [J]. *Br J Cancer*, 2006, 94(7): 969-975.
- [ 32 ] SCHEITHAUER W, KORNEK G V, RADERER M, et al. Randomized multicenter phase II trial of two different schedules of capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(7): 1307-1312.
- [ 33 ] COMELLA P, NATALE D, FARRIS A, et al. Capecitabine plus oxaliplatin for the first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal carcinoma: final results of the Southern Italy Cooperative Oncology Group Trial 0108 [J]. *Cancer*, 2005, 104(2): 282-289.
- [ 34 ] HOCHSTER H S, HART L L, RAMANATHAN R K, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(21): 3523-3529.
- [ 35 ] PORSCHE R, ARKENAU H T, KUBICKA S, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(27): 4217-4223.
- [ 36 ] DÍAZ-RUBIO E, TABERNERO J, GÓMEZ-ESPAÑA A, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(27): 4224-4230.
- [ 37 ] CASSIDY J, CLARKE S, DIAZ-RUBIO E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(12): 2006-2012.
- [ 38 ] DUCREUX M, BENNOUNA J, HEBBAR M, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX-6) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer [J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(3): 682-690.
- [ 39 ] ARKENAU H T, ARNOLD D, CASSIDY J, et al. Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(36): 5910-5917.
- [ 40 ] NAKAMURA M, YAMADA Y, MURO K, et al. The SOFT trial: a Phase III study of the dihydropyrimidine dehydrogenase inhibitory fluoropyrimidine S-1 and oxaliplatin (SOX) plus bevacizumab as first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer [J]. *Future Oncol*, 2015, 11(10): 1471-1478.
- [ 41 ] TOURNIGAND C, ANDRÉ T, ACHILLE E, et al. FOLFIRI

- followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(2): 229–237.
- [42] CUNNINGHAM D, PYRHONEN S, JAMES R D, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer [J]. *Lancet*, 1998, 352(9138): 1413–1418.
- [43] DOUILLARD J Y, CUNNINGHAM D, ROTH A D, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial [J]. *Lancet*, 2000, 355(9209): 1041–1047.
- [44] KÖHNE C H, VAN CUTSEM E, WILS J, et al. Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986 [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(22): 4856–4865.
- [45] SALTZ L B, COX J V, BLANKE C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group [J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(13): 905–914.
- [46] FUCHS C S, MARSHALL J, MITCHELL E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(30): 4779–4786.
- [47] VAN CUTSEM E, DOUILLARD J Y, KÖHNE C H. Toxicity of irinotecan in patients with colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(18): 1351–1352.
- [48] GOLDBERG R M, SARGENT D J, MORTON R F, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(1): 23–30.
- [49] KÖHNE C H, DE GREVE J, HARTMANN J T, et al. Irinotecan combined with infusional 5-fluorouracil/folinic acid or capecitabine plus celecoxib or placebo in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. EORTC study 40015 [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(5):920–926.
- [50] SOUGLAKOS J, ZIRAS N, KAKOLYRIS S, et al. Randomised phase-II trial of CAPIRI (capecitabine, irinotecan) plus bevacizumab vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, irinotecan) plus bevacizumab as first-line treatment of patients with unresectable/metastatic colorectal cancer (mCRC) [J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(3): 453–459.
- [51] PECTASIDES D, PAPAXOINIS G, KALOGERAS K T, et al. XELIRI-bevacizumab versus FOLFIRI-bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group phase III trial with collateral biomarker analysis [J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 271.
- [52] SKOF E, REBERSEK M, HLEBANJA Z, et al. Capecitabine plus Irinotecan (XELIRI regimen) compared to 5-FU/LV plus Irinotecan (FOLFIRI regimen) as neoadjuvant treatment for patients with unresectable liver-only metastases of metastatic colorectal cancer: a randomised prospective phase II trial [J]. *BMC Cancer*, 2009, 9: 120.
- [53] DUCREUX M, ADENIS A, PIGNON J P, et al. Efficacy and safety of bevacizumab-based combination regimens in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: final results from a randomised phase II study of bevacizumab plus 5-fluorouracil, leucovorin plus irinotecan versus bevacizumab plus capecitabine plus irinotecan (FNCLCC ACCORD 13/0503 study) [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(6): 1236–1245.
- [54] GUO Y, SHI M, SHEN X, et al. Capecitabine plus irinotecan versus 5-FU/leucovorin plus irinotecan in the treatment of colorectal cancer: a meta-analysis [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2014, 13(2): 110–118.
- [55] LI W, XU J, SHEN L, et al. Phase II study of weekly irinotecan and capecitabine treatment in metastatic colorectal cancer patients [J]. *BMC Cancer*, 2014, 14:986.
- [56] RECCHIA F, SAGGIO G, NUZZO A, et al. Multicentre phase II study of bifractionated CPT-11 with bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil in patients with metastatic colorectal cancer pretreated with FOLFOX [J]. *Br J Cancer*, 2004, 91(8):1442–1446.
- [57] BIDARD F C, TOURNIGAND C, ANDRE T, et al. Efficacy of FOLFIRI-3 (irinotecan D1,D3 combined with LV5-FU) or other irinotecan-based regimens in oxaliplatin-pretreated metastatic colorectal cancer in the GERCOR OPTIMOX1 study [J]. *Ann Oncol*, 2009, 20(6):1042–1047.
- [58] MURO K, BOKU N, SHIMADA Y, et al. Irinotecan plus S-1 (IRIS) versus fluorouracil and folinic acid plus irinotecan (FOLFIRI) as second-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: a randomised phase 2/3 non-inferiority study (FIRIS study) [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(9): 853–860.
- [59] KOMATSU Y, YUKI S, SOGABE S, et al. Phase II study of combined chemotherapy with irinotecan and S-1 (IRIS) plus bevacizumab in patients with inoperable recurrent or advanced colorectal cancer [J]. *Acta Oncol*, 2012, 51(7): 867–872.
- [60] KOMATSU Y, ISHIOKA C, SHIMADA K, et al. Study protocol of the TRICOLORE trial: a randomized phase III study of oxaliplatin-based chemotherapy versus combination chemotherapy with S-1, irinotecan, and bevacizumab as first-line therapy for metastatic colorectal cancer [J]. *BMC cancer*, 2015, 15: 626.
- [61] 王岩, 徐建明, 沈琳, 等. 中国人尿苷二磷酸葡萄糖苷酸转移酶1A基因多态性与伊立替康毒性的相关性 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2007, 29(12): 913–918.
- [62] CHENG L, LI M, HU J, et al. UGT1A1\*6 polymorphisms are correlated with irinotecan-induced toxicity: a system review and meta-analysis in Asians [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(3):551–560.
- [63] KIM K P, HONG Y S, LEE J L, et al. A phase I study of UGT1A1 \*28/\*6 genotype-directed dosing of irinotecan (CPT-11) in Korean patients with metastatic colorectal cancer receiving FOLFIRI [J]. *Oncology*, 2015, 88(3): 164–172.

- [ 64 ] GROTHEY A, SARGENT D, GOLDBERG R M, et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment [ J ] . J Clin Oncol, 2004, 22(7): 1209-1214.
- [ 65 ] MEYERHARDT J A, MAYER R J. Systemic therapy for colorectal cancer [ J ] . N Engl J Med, 2005, 352(5):476-487.
- [ 66 ] BÉCOUARN Y, GAMELIN E, COUDERT B, et al. Randomized multicenter phase II study comparing a combination of fluorouracil and folinic acid and alternating irinotecan and oxaliplatin with oxaliplatin and irinotecan in fluorouracil-pretreated metastatic colorectal cancer patients [ J ] . J Clin Oncol, 2001, 19(22): 4195-4201.
- [ 67 ] FALCONE A, RICCI S, BRUNETTI I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest [ J ] . J Clin Oncol, 2007, 25(13): 1670-1676.
- [ 68 ] MASI G, VASILE E, LOUPAKIS F, et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis [ J ] . J Natl Cancer Inst, 2011, 103(1): 21-30.
- [ 69 ] SANOFF H K, SARGENT D J, CAMPBELL M E, et al. Five-year data and prognostic factor analysis of oxaliplatin and irinotecan combinations for advanced colorectal cancer: N9741 [ J ] . J Clin Oncol, 2008, 26(35): 5721-5727.
- [ 70 ] SOUGLAKOS J, ANDROULAKIS N, SYRIGOS K, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG) [ J ] . Br J Cancer, 2006, 94(6):798-805.
- [ 71 ] FISCHER VON WEIKERSTHAL L, SCHALHORN A, STAUCH M, et al. Phase III trial of irinotecan plus infusional 5-fluorouracil/folinic acid versus irinotecan plus oxaliplatin as first-line treatment of advanced colorectal cancer [ J ] . Eur J Cancer, 2011, 47(2): 206-214.
- [ 72 ] MASI G, LOUPAKIS F, POLLINA L, et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases [ J ] . Ann Surg, 2009, 249(3):420-425.
- [ 73 ] LOUPAKIS F, CREMOLINI C, MASI G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer [ J ] . N Engl J Med, 2014, 371(17):1609-1618.
- [ 74 ] FALCONE A, CREMOLINI C, MASI G, et al. FOLFOXIRI/bevacizumab (bev) versus FOLFIRI/bev as first-line treatment in unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts): Results of the phase III TRIBE trial by GONO group MD [ J ] . J Clin Oncol, 2013, 31(15): 3505.
- [ 75 ] KOTANI D, FUKUOKA S, YOSHINO T. Efficacy of TAS-102 [ J ] . Gan To Kagaku Ryoho, 2015, 42(1): 1-5.
- [ 76 ] YOSHINO T, MIZUNUMA N, YAMAZAKI K, et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial [ J ] . Lancet Oncol, 2012, 13(10): 993-1001.
- [ 77 ] VAN CUTSEM E, OHTSU A, FALCONE A, et al. Phase III RECURSE trial of TAS-102 vs placebo, with best supportive care, in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) refractory to standard therapies [ J ] . Ann Oncol, 2014, 25(4s): abstr LBA13.
- [ 78 ] YOSHINO T, MAYER R, FALCONE A, et al. Results of a multicenter, randomised, double-blind, phase III study of TAS-102 vs. placebo, with best supportive care, in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) refractory to standard therapies (RECURSE). (abstract O-022) [ J ] . Ann Oncol, 2014, 25: 105.
- [ 79 ] TOURNIGAND C, CERVANTES A, FIGER A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study [ J ] . J Clin Oncol, 2006, 24(3): 394-400.
- [ 80 ] DE GRAMONT A, BUYSE M, ABRAHANTES J C, et al. Reintroduction of oxaliplatin is associated with improved survival in advanced colorectal cancer [ J ] . J Clin Oncol, 2007, 25(22): 3224-3229.
- [ 81 ] CHIBAUDEL B, MAINDRAULT-GOEBEL F, LLEDO G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study [ J ] . J Clin Oncol, 2009, 27(34):5727-5733.
- [ 82 ] ADAMS R A, MEADE A M, SEYMOUR M T, et al. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial [ J ] . Lancet Oncol, 2011, 12(7): 642-653.
- [ 83 ] HOCHSTER H S, GROTHEY A, HART L, et al. Improved time to treatment failure with an intermittent oxaliplatin strategy: results of CONcePT [ J ] . Ann Oncol, 2014, 25(6): 1172-1178.
- [ 84 ] SALTZ L B, CLARKE S, DIAZ-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 ] . J Clin Oncol, 2008, 26(12): 2013-2019.
- [ 85 ] KOOPMAN M, SIMKENS L, MAY A, et al. Final results and subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study: Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC) [ J ] . J Clin Oncol, 2014, 32(Suppl 3): abstr LBA388.
- [ 86 ] DÍAZ-RUBIO E, GÓMEZ-ESPAÑA A, MASSUTÍ B, et al. First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study [ J ] . Oncologist, 2012, 17(1): 15-25.