

2018 年结直肠癌治疗研究进展

陈佳琦, 董彩霞, 袁 瑛*

(浙江大学医学院附属第二医院肿瘤内科, 浙江 杭州 310009)

摘要:2018 年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)及欧洲肿瘤内科学会(European Society of Medical Oncology, ESMO)等国际重大会议公布了多项结直肠癌治疗研究进展。直肠癌新辅助治疗的优劣有了更有力的证据,一线诱导治疗和维持治疗有了新的佐证,二线治疗上增添了一个新的治疗方案,三线治疗多种药物齐头并进,PD-1 和 PD-L1 免疫靶向治疗有了更多探索和发现。本文就 2018 年国内外有关结直肠癌的局部治疗、靶向治疗、免疫治疗和化疗等方面的最新研究进展作整理报道。

关键词:结直肠癌;化疗;靶向治疗;免疫治疗

中图分类号:R735.3 文献标志码:A 文章编号:1001-1692(2019)01-0001-06

结直肠癌是目前最常见的消化道肿瘤之一。根据我国最新恶性肿瘤流行病学数据发现,结直肠癌发病率在男性和女性中分别排名第 4 位及第 3 位,死亡率为第 5 位及第 4 位,城镇居民发病率更高^[1]。随着近年来结直肠癌治疗水平的进步,其病死率不断降低。本文对 2018 年结直肠癌治疗的主要研究进展作一综述,分析相关研究进展对未来临床实践的指导意义。

1 可切除结直肠癌治疗进展——局部进展期直肠癌的围手术期治疗新证据

目前,局部进展期直肠癌围手术期在新辅助放疗联合氟尿嘧啶的基础上是否需要加用奥沙利铂仍存在争议^[2-3]。国内开展的 FOWARC 研究发现,术前新辅助放疗期间同步 FOLFOX 方案(奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)化疗比同步 5-FU/CF 化疗增加术后 pCR 率(27.5% vs 14.0%)和降期率(56.4% vs 37.1%)^[4]。但从今年美国临床肿瘤学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)公布的主要终点无瘤生存期(disease free survival, DFS)和次要终点总生存期(overall survival, OS)或局部复发率来看,研究并未取得阳性的主要终点^[5]。另一项在今年 ASCO 上公布的德国研究发

现,通过 68 个月的随访,新辅助放疗联合卡培他滨放疗增敏的基础上加用 50 mg/m²奥沙利铂周疗并不能改善主要终点 3 年 DFS 率^[6]。与之相对应的,一项韩国的研究发现,在新辅助放疗联合氟尿嘧啶并根治性手术治疗结束后的 yp II ~ III 期患者术后辅助化疗中,FOLFOX 方案优于 5-FU/CF 方案,6 年 DFS 可以从 56% 提高到 68%^[7]。

因此,从上述证据来看,术前新辅助放疗期间使用标准的 mFOLFOX6 方案(奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)可以改善局部缓解率和 pCR 率,提高根治切除可能和保肛可能,但并不能改善远期预后。同样,术前新辅助放化疗期间加用奥沙利铂周疗的方式也无法改善远期预后。但在同步放化疗及手术结束后,对于 yp II ~ III 期患者,辅助治疗期间在氟尿嘧啶基础上加用奥沙利铂(FOLFOX 方案)可以更好改善预后,可以复制在结肠癌治疗中得到的结果。

2 转移性结直肠癌治疗进展

2.1 外科治疗进展——腹腔热灌注化疗(intraperitoneal hyperthermic perfusion, HIPEC)对腹膜转移结直肠癌的疗效存疑

既往研究发现,HIPEC 可以改善腹膜转移结直肠癌的生存期,但对于腹膜转移区域较多、转移瘤负荷较大的患者疗效欠佳^[8-9]。但是从随访期长达 8 年的远期预后来看,HIPEC 的疗效尚存在疑问^[10]。2018 年 ASCO 发布的一项来自法国的研究对比存在腹膜转移癌的结直肠癌患者在接受减瘤手术后是否加用 HIPEC 与远期疗效之间的联系^[11]。研究纳入腹膜播散癌指数(peritoneal disseminated cancer index, PCI)评分 < 25、术后达到 R0/R1 切除或 R2

收稿日期:2018-12-27

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2019.01.001

基金项目:国家重点研发计划(2017YFC0908200)

作者简介:陈佳琦(1984-),男,浙江舟山人,主治医师,博士,从事结直肠癌的基础和临床研究。

* 通信作者 E-mail:yuanying1999@zju.edu.cn

切除但残留病灶 ≤ 1 mm的患者,随机分配为全身化疗基础上加用奥沙利铂联合氟尿嘧啶 HIPEC(试验组)或单纯全身化疗(对照组)两组。研究发现,加用 HIPEC 的试验组与对照组比较,中位无复发生存期(median recurrence free survival, mRFS, 13.1 个月 vs 11.1 个月, $P=0.486$)和 mOS(41.7 个月 vs 41.2 个月, $P=0.995$)均未获得明显延长。但从亚组分析上来看,PCI 评分 11~15 分的亚组可以从 HIPEC 治疗中获益,试验组和对照组之间的 mOS 分别为 41.6 个月和 32.9 个月($P=0.0209$)。由于 HIPEC 涉及外科医师的手术技能等多项混杂因素,因而并不能从该项研究的结果来彻底否定 HIPEC 在腹膜转移结直肠癌中的价值。与之前的研究类似,该项研究也说明对于腹膜转移程度较轻的患者,HIPEC 价值更大,因此未来的研究可能需要寻找更好的预测模型来判断 HIPEC 在何种腹膜转移结直肠癌治疗中疗效更佳。

2.2 一线治疗进展——姑息一线治疗三药化疗对比两药化疗远期预后差异

既往研究结果显示,姑息一线 FOLFOXIRI 方案(伊立替康+奥沙利铂+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)联合贝伐珠单抗较 FOLFIRI 方案(伊立替康+亚叶酸钙+氟尿嘧啶)联合贝伐珠单抗可以有效提高 PFS(12.2 个月 vs 9.7 个月, $P=0.003$)和客观缓解率(objective response rate, ORR); 65% vs 53%, $P=0.006$),但同时意味着高毒性和后期药物选择的困境^[12-13]。2018 年欧洲肿瘤内科学会(European Society of Medical Oncology, ESMO)公布三药治疗对比两药治疗的 TRIBE2 研究的初步结果^[14]。该项研究分析一线 FOLFOX 方案联合贝伐珠单抗诱导治疗后 5-FU 联合贝伐珠单抗维持治疗进展后二线使用 FOLFIRI 方案联合贝伐珠单抗治疗后 5-FU 联合贝伐珠单抗维持治疗的模式(A 组)和 FOLFOXIRI 方案联合贝伐珠单抗诱导治疗后 5-FU 联合贝伐珠单抗维持治疗进展后二线再次使用 FOLFOXIRI 方案联合贝伐珠单抗治疗后 5-FU 联合贝伐珠单抗维持治疗的模式(B 组)之间的差异,主要研究终点为两线治疗的综合第二无进展生存期(the second progression free survival, PFS2)。试验规定,在一线治疗进展后,需间隔 > 3 个月的治疗空窗期。研究结果达到主要研究终点, A 组和 B 组的 PFS2 分别为 16.2 个月和 18.9 个月($P<0.01$),其中两组一线治疗的 PFS 分别为 9.9 个月和 12.0 个月($P<0.01$),

二线治疗的 PFS 为 5.5 个月和 6.0 个月($P=0.120$)。与既往的研究类似^[12-13],与一线 FOLFOX 联合贝伐珠单抗治疗比较,三药联合贝伐珠单抗治疗带来更高的缓解率(61% vs 50%, $P=0.005$),更长的 PFS(12.0 个月 vs 9.8 个月, $HR=0.73$, $P<0.01$),同时也与更高严重不良反应发生率(腹泻、粒细胞缺乏和粒细胞缺乏性发热)相关。

该项研究试图从二线治疗的选择来解决 FOLFOXIRI 三药联合方案在一线进展后二线选择的问题,但试验设计中进展后空窗期的设计以及与 TRIBE 试验同样的高毒性让该方案在临床实践中存在诸多问题。目前,三药联合方案仍需谨慎选择适用人群的治疗模式。

2.3 一线维持治疗进展——抗表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)单抗维持治疗最佳模式

初始一线治疗采用两药化疗联合抗 EGFR 治疗的患者在获得疾病稳定(stable disease, SD)以上疗效时如何进行维持治疗尚缺乏循证医学证据指导。2018 年 ASCO 发布的 Valentino 研究对抗 EGFR 单抗维持治疗的最佳模式进行探索,研究比较在 FOLFOX 方案联合帕尼单抗 8 个周期的基础上 5-FU/CF 联合帕尼单抗维持治疗(A 组)和单用帕尼单抗维持治疗(B 组)间的差异^[15]。研究结果发现,两组的 mPFS 分别为 13.0 个月和 10.2 个月($P=0.011$),18 个月随访后两组 10 个月 PFS 率分别为 59.9% 和 49.0% ($P=0.009$)。从该项研究结果来看,5-FU/CF 联合帕尼单抗的维持治疗可能可以带来更多生存获益。

并且,在后续的 ESMO 会议中,该项研究综合分析抗 EGFR 治疗耐药的生物标志物(PRESSING Panel)如 HER2/MET 扩增和 ALK/ROS/NTRKs/RET 融合^[16]。NGS 检测发现,HER2/PI3K/PTEN/RAS 突变以及 PCR 检测的微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)状态对维持治疗的影响,同时结合左右半结肠建立预测模型。该预测模型将左半结肠原发且 PRESSING Panel 未发现耐药突变的患者设定为预测敏感患者,而右半结肠原发或 PRESSING Panel 发现耐药突变的患者设定为预测耐药患者。最终分析结果发现,预测敏感患者与预测耐药患者比较,mPFS 分别为 13.2 个月和 8.1 个月($P<0.01$),而左半结肠原发癌和右半结肠原发癌患者的 mPFS 分别为 11.2 个月和 7.4 个月($P=0.002$),

PRESSING Panel 未发现耐药突变与发现耐药突变患者的 mPFS 分别为 12.1 个月和 7.7 个月 ($P = 0.002$)。从结果来看,综合考虑原发灶部位和耐药突变的预测模型能更好地筛选从抗 EGFR 治疗中获益的人群。

从预测模型来分析维持治疗的模式,维持治疗 A 组的预测敏感患者与预测耐药患者的 mPFS 分别为 14.2 个月和 9.9 个月,而维持治疗 B 组的预测敏感患者和预测耐药患者的 mPFS 分别为 12.4 个月和 7.7 个月。因此,无论是预测敏感患者还是预测耐药患者,5-FU/CF 联合帕尼单抗维持治疗均能带来更大获益,是抗 EGFR 单抗维持治疗的优选模式。

值得注意的是,该项研究使用的抗 EGFR 单抗为帕尼单抗,相应的治疗模式是否能复制到西妥昔单抗维持治疗中,仍是个未知数。

2.4 二线治疗进展——伊立替康联合卡培他滨方案获得突破

2018 年 3 月,由徐瑞华教授牵头、中日韩三国肿瘤学家联合发起的多中心临床试验 AXEPT 研究结果正式在 *Lancet Oncology* 杂志上发表^[17]。AXEPT 研究是一项对比伊立替康联合卡培他滨的 mXELIRI 方案和标准 FOLFIRI 方案联合或不联合贝伐珠单抗治疗奥沙利铂联合氟尿嘧啶类药物治疗失败后的晚期结直肠癌的非劣效性 III 期研究。研究采用的 mXELIRI 方案为:伊立替康 $200 \text{ mg/m}^2 \text{ d1}$ + 卡培他滨 $1600 \text{ mg/m}^2 \text{ d1} \sim 14$, 每 3 周重复。研究对每例患者进行尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶编码基因 (uridine diphosphate glucuronosyltransferase coding gene, UGT1A1) 的检测,对于 UGT1A1 的 28 位点和 6 位点纯合突变或杂合突变的患者,两组的伊立替康剂量均减量至 150 mg/m^2 。研究结果达到主要终点 OS, mXELIRI 方案对照标准 FOLFIRI 方案 OS 分别为 16.8 个月和 15.4 个月 (非劣效性 $P < 0.01$), 次要终点 PFS 为 8.4 个月和 7.2 个月,同样达到非劣效的结果。从安全性上来看, mXELIRI 方案并未带来不良反应的显著增加, 3~4 级的不良反应率低于 FOLFIRI 方案 (54% vs 72%)。AXEPT 研究证实, mXELIRI 方案无论从疗效还是安全性上都不劣于 FOLFIRI 方案, 是奥沙利铂联合方案治疗失败后可以选择的晚期二线治疗。由于既往伊立替康联合卡培他滨对比标准 FOLFIRI 方案的 BICC-C 研究以及 EORTC 40015 研究都未得到非劣效性的结果, 并且伊立替康联合卡培他滨都显著增加腹泻及

粒细胞缺乏等不良反应, 国内外指南都将伊立替康联合卡培他滨的方案排除在标准治疗之外^[18-19]。AXEPT 研究的成功改变了这个既定的结论, 因此, 2018 版中国临床肿瘤学会 (Chinese Society of Clinical Oncology, CSCO) 指南删除了不推荐伊立替康和卡培他滨联合的建议。

2.5 三线治疗进展——多个三线口服治疗药物选择

2018 年 6 月, 针对国产新药呋喹替尼的 FRESCO 研究结果发表于 *JAMA* 杂志^[20]。该项 III 期临床研究针对经奥沙利铂联合 5-FU 和伊立替康联合 5-FU 治疗失败后的三线晚期结直肠癌患者, 2:1 随机分组到呋喹替尼治疗组和安慰剂组, 以 OS 为主要研究终点, 次要终点包括 PFS、ORR、疾病控制率 (disease control rate, DCR) 以及安全性。最终研究达到主要终点, 治疗组与安慰剂组主要终点 OS 分别为 9.30 个月和 6.57 个月 ($P < 0.01$), 次要终点 PFS 分别为 3.71 个月和 1.84 个月 ($P < 0.01$), 其他次要终点 ORR 为 4.7% 和 0% ($P = 0.012$), DCR 为 62.2% 和 12.3% ($P < 0.01$)。从安全性上来看, 呋喹替尼容易引起的不良反应包括高血压、手足皮肤反应、蛋白尿和声音嘶哑, 治疗组因不良反应引起的治疗停止占 15.1%, 剂量中断占 35.3%, 药物减量占 24.1%, 总体的安全性较佳。该项研究结果证实, 呋喹替尼在三线治疗中安全有效, 后续该药物于 2018 年 11 月 24 日正式在中国上市。

对比之前国内开展并已发表研究结果的针对三线晚期结直肠癌治疗药物的 III 期临床试验, 针对瑞戈非尼的 CONCUR 研究也达到主要研究终点 OS, 治疗组与安慰剂组的 OS 分别为 8.8 个月和 6.3 个月 ($P = 0.00016$)^[21]。而另一项针对 TAS-102 的 TERRA 研究也同样达到主要研究终点, 治疗组与安慰剂组的 OS 分别为 7.8 个月和 7.1 个月 ($P = 0.035$)^[22]。

目前, 瑞戈非尼也已经在中国上市, 而 TAS-102 尚在审批流程中。目前, 尚未有该 3 种药物在国内的头对头比较研究, 因此, 无法评价三种药物在三线治疗中的优劣。而在日本, 已有一项瑞戈非尼对照 TAS-102 的头对头研究——REGOTAS 研究^[23]。该研究结果发现, 使用瑞戈非尼与 TAS-102 患者的 OS 比较, 差异无统计学意义 (7.9 个月 vs 7.4 个月, $P = 0.69$); 亚组分析发现, <65 岁的患者接受瑞戈非尼的治疗获益更佳, 而 ≥ 65 岁的患者接受 TAS-102 的治疗获益更佳。

3 免疫检查点抑制剂治疗进展

3.1 细胞程序性死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1, PD-1) 抑制剂联合细胞毒 T 淋巴细胞抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA4) 抑制剂治疗错配修复基因缺陷 (mismatch repair gene defection, dMMR)/高度微卫星不稳定 (microsatellite instability high, MSI-H) 结直肠癌

持续进行的 CheckMate 142 研究于 2017 年公布多线治疗失败后的 dMMR/MSI-H 晚期结直肠癌患者接受纳武单抗治疗的研究结果^[24]。其主要研究终点 ORR 可以达到 31.1%，达到客观缓解的患者有 34.8% 持续缓解时间 >12 个月。

2018 年 ASCO 会议中, CheckMate 142 研究公布新的研究数据, 包括 PD-1 抑制剂纳武单抗 (nivolumab) 联合 CTLA4 抑制剂伊匹木单抗 (ipilimumab) 治疗多线治疗失败后的 dMMR/MSI-H 晚期结直肠癌患者的数据^[25]。研究发现, 78% 的患者肿瘤出现退缩, 客观缓解率达 55%, 并且 1 年 PFS 率为 71%, 1 年 OS 率为 85%。会议同时公布该研究中的纳武单抗单药治疗多线治疗失败后的 dMMR/MSI-H 晚期结直肠癌患者的数据, 其中 60% 的患者出现肿瘤退缩, 客观缓解率达到 33%, 1 年 PFS 率为 44%, 1 年 OS 率为 72%^[26]。从初步研究结果来看, 纳武单抗联合伊匹木单抗可能是多线治疗失败后的 dMMR/MSI-H 晚期结直肠癌的优选方案。

与此同时, CheckMate 142 研究的另外一个治疗队列——纳武单抗联合伊匹木单抗一线治疗 dMMR/MSI-H 晚期结直肠癌的研究结果于在 2018 年的 ESMO 会议上公布^[27]。研究数据显示, 一线治疗的 ORR 为 60%, 疾病控制率为 84%, 其中有 7% 的患者达到完全缓解 (complete remission, CR)。1 年 PFS 率为 77%, 1 年 OS 率为 83%。从该研究结果来看, 高客观缓解率使纳武单抗联合伊匹木单抗成为 dMMR/MSI-H 晚期结直肠癌转化治疗的优选方案。

此外, 纳武单抗联合伊匹木单抗应用于可手术结直肠癌患者新辅助治疗的 NICHE 研究也报道初步研究的结果^[28]。研究设计患者在术前接受纳武单抗联合伊匹木单抗新辅助治疗, 在 ≤6 周内接受手术治疗, 主要终点为安全性和可行性, 次要终点为有效性以及相关生物标志物如肿瘤突变负荷 (tumor mutation burden, TMB)、干扰素基因特性及 T 细胞浸润等与反应率之间的相关性。初步公布的 7 例 dMMR 患者在新辅助治疗后均达到术后病理检查残留

的活性癌细胞 <10% 的病理重大缓解, 反应率为 100%, 而 8 例 pMMR 患者均未出现明显的病理缓解, 肿瘤细胞残留率均 >85%。

因此, 综合目前的研究结果来看, 纳武单抗联合伊匹木单抗的治疗方式在 dMMR/MSI-H 患者中, 无论是可手术患者的新辅助治疗, 还是晚期患者的一线治疗或多线治疗, 都显示出明显的治疗优势, 是未来治疗的优选。

3.2 细胞程序性死亡蛋白配体 1 (programmed cell death protein ligand 1, PD-L1) 单抗联合 MEK 抑制剂治疗 MSI 状态未明的晚期结直肠癌

2016 年 ASCO 会中公布 MEK 抑制剂考比替尼 (cobimetinib) 联合抗 PD-L1 单抗阿特珠单抗 (atezolizumab) 治疗晚期结直肠癌的研究结果^[29]。研究显示, 在 MSI 状态未明的结直肠癌患者中, 其 ORR 可以达到 17%, DCR 可以达到 39%。这一结果提示 MEK 抑制剂联合抗 PD-L1 单抗治疗 MSI 状态未明特别是微卫星稳定 (microsatellite stable, MSS) 患者的潜在价值。因此, 针对 MSS 的经奥沙利铂、伊立替康联合氟尿嘧啶类药物治疗失败后的结直肠癌患者, 研究设计考比替尼联合阿特珠单抗三线治疗的 IMBLAZE370 研究^[30]。研究将患者按 2:1:1 分配到考比替尼联合阿特珠单抗组、阿特珠单抗单药加量组和瑞戈非尼治疗组, 研究的主要终点为试验组的 OS 优于对照组瑞戈非尼治疗组。最终, 三组 1 年 OS 率分别为 38.5%、27.2% 和 36.6%, 最终研究结果并未达到主要研究终点 OS, 考比替尼联合阿特珠单抗三线治疗并不优于瑞戈非尼。

3.3 PD-L1 单抗维持治疗进展

另一项生物标志物驱动维持治疗的 MODUL 研究也公布其中 BRAF 野生型队列维持治疗的结果^[31]。研究纳入的患者接受 FOLFOX 联合贝伐珠单抗诱导治疗 16 周, 或接受 FOLFOX 联合贝伐珠单抗诱导治疗 12 周后再进行 5-FU/CF 联合贝伐珠单抗治疗 4 周, 治疗结束后疗效为 CR、部分缓解 (partial remission, PR) 和 SD 的患者进入维持治疗研究。其中 BRAF 野生型队列接受氟尿嘧啶联合贝伐珠单抗再加上阿特珠单抗的三药维持治疗或氟尿嘧啶联合贝伐珠单抗的标准维持治疗, 主要研究终点为 PFS。研究结果显示, 三药维持治疗组和两药维持治疗组的 PFS 分别为 7.20 个月和 7.39 个月 ($P = 0.727$)。因此, 研究并未达到主要终点, 加用阿特珠单抗并不能带来维持治疗的额外获益。

从上述研究结果来看, 目前非 MSI-H/dMMR 的

结直肠癌患者免疫检查点抑制剂治疗仍未获得突破。

4 结 语

2018 年结直肠癌治疗有诸多进展。在局部晚期直肠癌术前的同步放化疗中加用奥沙利铂明确可以提高局部缓解率,但不改善远期预后,而新辅助放化疗及术后辅助化疗中加用奥沙利铂能有效改善预后。在转移性结直肠癌中,HIPEC 治疗腹膜转移患者的模式仍需更好的预测模型来应用于真正有效的人群;一线三药化疗的优势和不足也已明晰,高毒性和后续药物选择困境仍是制约三药治疗的瓶颈;一线维持治疗中,抗 EGFR 单抗的维持治疗模式和预测模型有新的突破,5-FU/CF 联合帕尼单抗的模式为维持治疗带来新的选择;二线治疗中,伊立替康和卡培他滨联合的 mXELIRI 方案成为新的治疗选择;三线治疗中,有 3 种口服治疗药物可以选择。在免疫检查点抑制剂治疗中,PD-1 抑制剂联合 CTLA4 抑制剂治疗 dMMR/MSI-H 结直肠癌,无论是在新辅助治疗、晚期一线治疗还是晚期多线治疗中,都显示出优势;但对于 MSS/MSI 状态未知的患者,免疫检查点抑制剂在多线治疗及维持治疗都未得出阳性的结果。

参考文献:

- [1] Chen W,Zheng R,Peter D,et al. Cancer statistics in China,2015[J]. CA Cancer J Clin,2016,66: 115 - 132.
- [2] Aschele C,Cionini L,Lonardi S,et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial[J]. J Clin Oncol,2011,29(20):2773 - 2780.
- [3] Rödel C,Graeven U,Fietkau R,et al. Oxaliplatin added to fluorouracil-based preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy of locally advanced rectal cancer (the German CAO/ARO/AIO-04 study): final results of the multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol,2015,16(8):979 - 989.
- [4] Deng Y,Chi P,Lan P,et al. Modified FOLFOX6 with or without radiation versus fluorouracil and leucovorin with radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer: initial results of the Chinese FOWARC multicenter, open-label, randomized three-arm phase III trial [J]. J Clin Oncol,2016,34(27):3300 - 3307.
- [5] Deng Y,Chi P,Lan P,et al. Modified FOLFOX6 with or without radiation in neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer-final results of the Chinese FOWARC study[C]. Chicago: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting,2018: Abs 3502.
- [6] Schomoll HJ,Hauermans K,Price T,et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with capecitabine + oxaplatin vs. capecitabine alone in locally advanced rectal cancer:Final results of the PETACC 6 trial[C]. Chicago: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting,2018: Abs 3500.
- [7] Hong YS,Kim SY, Lee JS,et al. Long-term results of the ADORE trial: Adjuvant oxaliplatin, leucovorin, and 5-fluorouracil (FOLFOX) versus 5-fluorouracil and leucovorin (FL) after preoperative chemoradiotherapy and surgery for locally advanced rectal cancer[C]. Chicago: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting,2018: Abs 3501.
- [8] Verwaal VJ,van Ruth S,de Bree E,et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2003, 21 (20): 3737 - 3743.
- [9] 黄思瀚,杨朝纲,姜 军,等. 腹腔热灌注化疗治疗结直肠癌腹膜转移癌临床疗效的 meta 分析[J]. 实用肿瘤杂志,2018,33(6):524 - 528.
- [10] Verwaal VJ,Bruin S,Boot H,et al. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2008, 15 (9): 2426 - 2432.
- [11] Quenet F,Elias D,Roca L,et al. A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis [C]. Chicago: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting,2018: Abs LBA 3503.
- [12] 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.
- [13] Cremolini C,Loupakis 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,Lonardi S,et al. TRIBE2: a phase III, randomized strategy study by GONO in the 1st- and 2nd-line treatment of unresectable metastatic colorectal cancer (mCRC) patients[C]. Munich: European Society of Oncology,2018: Abs LBA20.
- [15] Pietrantonio F,Morano F,Corallo S,et al. First-line FOLFOX plus panitumumab (pan) followed by 5-FU/LV

- plus pan or single-agent pan as maintenance therapy in patients with RAS wild-type metastasis colorectal cancer (mCRC): the VALENTINO study [C]. Chicago: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, 2018; Abs 3505.
- [16] Pietrantonio F, Morano F, Corallo S, et al. Negative hyper-selection of RAS wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients randomized to first-line FOLFOX plus panitumumab (Pan) followed by maintenance therapy with either 5FU/LV plus Pan or single-agent Pan: translational analyses of the VALENTINO study [C]. Munich: European Society of Oncology, 2018; Abs LBA22.
- [17] Xu RH, Muro K, Morita S, et al. Modified XELIRI (capecitabine plus irinotecan) versus FOLFIRI (leucovorin, fluorouracil, and irinotecan), both either with or without bevacizumab, as second-line therapy for metastatic colorectal cancer (AXEPT): a multicentre, open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(5):660–671.
- [18] Fuchs CS, 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.
- [19] Seymour MT, Maughan TS, Ledermann JA, et al. Different strategies of sequential and combination chemotherapy for patients with poor prognosis advanced colorectal cancer (MRC FOCUS): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2007, 370(9582):143–152.
- [20] Li J, Qin S, Xu R, 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.
- [21] 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]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(6):619–629.
- [22] Xu J, Kim TW, Shen L, et al. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) monotherapy in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer: the TERRA study [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(4):350–358.
- [23] Moriwaki T, Fukuoka S, Taniguchi H, et al. Propensity score analysis of regorafenib versus trifluridine/tipiracil in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy (REGOTAS): A Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum multicenter observational study [J]. *Oncologist*, 2018, 23(1):7–15.
- [24] Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): results of an open-label, multicentre, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9):1182–1191.
- [25] Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab + ipilimumab combination in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer: first report of the full cohort from checkmate-142 [C]. Chicago: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, 2018; Abs 553.
- [26] Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer: long-term survival according to prior line of treatment from checkmate-142 [C]. Chicago: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, 2018; Abs 554.
- [27] Overman MJ, Lonardi S, Yeung K, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus low-dose ipilimumab as first-line therapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer [C]. Munich: European Society of Oncology, 2018; Abs LBA 18_PR.
- [28] Chalabi M, Fanchi LF, Van den Berg JG, et al. Neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in early stage colon cancer [C]. Munich: European Society of Oncology, 2018; Abs LBA 37_PR.
- [29] Bendell JC, Kim TW, et al. Clinical activity and safety of cobimetinib (cobi) and atezolizumab in colorectal cancer (CRC) [C]. Chicago: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, 2018; Abs 3502.
- [30] Bendell J, Ciardiello F, Tabernero J, et al. Efficacy and safety results from IMblaze370, a randomized phase III study comparing atezolizumab plus cobimetinib and atezolizumab monotherapy *vs.* regorafenib in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer [C]. Barcelona: European Society of Oncology world congress on gastrointestinal cancer, 2018; Abs LBA 004.
- [31] Grothey A, Tabernero J, Arnold D, et al. Fluoropyrimidine (FP) + bevacizumab (BEV) + atezolizumab *vs* FP/BEV in BRAFwt metastatic colorectal cancer (mCRC): Findings from Cohort 2 of MODUL – a multicentre, randomized trial of biomarker-driven maintenance treatment following first-line induction therapy [C]. Chicago: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, 2018; Abs LBA19.