

晚期结直肠癌三线及三线以上治疗的研究进展

崔越巍,魏孝礼,白玉贤
(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院,黑龙江 哈尔滨 150081)

摘要:结直肠癌是消化道最常见恶性肿瘤之一,大多数结直肠癌患者就诊时已属中晚期,失去手术机会。化疗及分子靶向治疗为结直肠癌的有效治疗手段。目前,晚期结直肠癌的三线治疗尚无标准方案。全文对晚期结直肠癌的三线及三线以上治疗相关的临床研究进行了简要分析。

关键词:结直肠癌;三线治疗;化疗;靶向治疗

中图分类号:R735.3⁺4 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2016)07-0542-05

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2016.07.A009

The Third-or Later-line Therapy of Advanced Colorectal Cancer

CUI Yue-wei, WEI Xiao-li, BAI Yu-xian
(Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China)

Abstract:Colorectal cancer is one of the most common gastrointestinal malignancies. Most patients bearing colorectal cancer are already advanced and unresectable at the time of diagnosis. Chemotherapy and molecular targeted therapy have gained more attention as an effective means of treatment of colorectal cancer. There is no standard as third-line therapy of advanced colorectal cancer. This article briefly reviews third-or later-line therapy of clinical studies.

Key words:colorectal cancer;third-line therapy;chemotherapy;targeted therapy

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的恶性肿瘤之一,在全球范围内其发病率排名第三,死亡率排名第四^[1]。早期结直肠癌以手术为主,但仍会出现术后复发和转移^[2]。晚期患者以全身化疗为主,其化疗方案以5-Fu为核心,联合伊立替康、奥沙利铂,为一线、二线的标准治疗。随着分子靶向药物的出现,晚期CRC的治疗进入了新阶段。但三线治疗目前尚无标准的治疗方案,本文将对晚期CRC的三线及三线以上治疗相关的临床研究进行阐述。

1 前期药物再引入策略

1.1 5-Fu 再引入方案

有报道指出对伊立替康和奥沙利铂治疗失败的

患者,可从伊立替康、奥沙利铂联合5-Fu治疗中获益。Gholam等^[3]选取77例一线、二线化疗失败的晚期CRC患者,使用chronofLO方案化疗,平均进展时间是5.5个月,中位总体生存时间是14.2个月。主要不良反应是Ⅲ~Ⅳ度腹泻(39%)和中性粒细胞减少(30%)。李慧等^[4]证实了吉西他滨联合5-Fu也可考虑作为晚期CRC的挽救治疗方案,选取对伊立替康和奥沙利铂治疗失败的患者进行吉西他滨联合5-Fu方案化疗,中位进展时间和中位生存时间分别为4.2个月和8.9个月,常见的毒性主要是Ⅲ度血小板减少、中性粒细胞减少和黏膜炎。Bitossi等^[5]同样证实吉西他滨联合氟尿嘧啶类药物三线治疗晚期CRC具有一定疗效,不良反应可耐受;中位进展时间为3.8个月,中位总生存时间为8.1个月;主要毒副反应为骨髓抑制、皮疹及发热,给予对症支持处理可以恢复。高峻等^[6]进行的另一项研究中,多西他赛联合

收稿日期:2015-11-05;修回日期:2016-02-17
通讯作者:白玉贤, E-mail: bai_yuxian@126.com

5-Fu/Lv 三线治疗的 23 例晚期大肠癌患者均完成了至少 2 个周期化疗,化疗结束后 4 周评价疗效,其中完全缓解 0 例,部分缓解 3 例,疾病稳定 18 例,疾病进展 2 例,总有效率为 13.0%。

1.2 奥沙利铂再引入方案

一项关于 XELOX 方案作为三线及三线以上治疗晚期结直肠癌患者的 II 期临床研究中^[7],22 例患者被随机分配到三周组和双周组,两组的中位治疗失败时间为 3.4 个月,双周组中位 PFS 和 OS 分别为 3.3 个月和 9.2 个月,三周组分别为 4.3 个月和 12.1 个月,结果显示三周方案疗效优于双周方案。最常见的是 III~IV 度不良反应,包括乏力、神经病变、腹泻。三周组和双周组的不良反应发生率分别为 27.3% vs 21.7%,9.1% vs 0,9.1% vs 0,三周组不良反应发生率明显高于双周组。

1.3 伊立替康再引入方案

国内一项以伊立替康为基础的三线治疗晚期结直肠癌的临床研究中^[8],患者一线和二线接受过氟尿嘧啶、奥沙利铂、伊立替康的治疗,14 例患者中 PR 1 例,CR 0 例,SD 3 例,PD 10 例,缓解率为 7.14%,疾病控制率为 28.57%,中位 TTP 为 81.2d。常见的不良反应主要为血液学毒性和消化道反应,以 I 度为主。

2 非主流化疗药物策略

2.1 以丝裂霉素为基础的化疗

2003 年的一项 II 期临床研究^[9],选取 21 例伊立替康、奥沙利铂、5-Fu 治疗失败的结直肠癌患者,采用以丝裂霉素为基础的方案进行三线治疗,中位进展时间为 2.3 个月,中位总生存期为 5 个月。III~IV 度贫血、中性粒细胞减少症和血小板减少症的发生率分别为 9.5%、4.7%、4.7%,不良反应可耐受。另一项临床试验显示^[10]对伊立替康、氟尿嘧啶治疗失败的患者,三线化疗方案选择以丝裂霉素为基础的联合化疗,客观反应率为 15.2%,中位无进展生存期是 5.4 个月,中位总生存期是 9.3 个月。毒性表现为红斑(16.7%),呕吐(8.3%),腹泻(2.8%),贫血(8.3%),中性粒细胞减少(2.8%)。Jung 等^[11]针对奥沙利铂、伊立替康治疗失败的结直肠癌患者,给予以丝裂霉素为基础的方案三线治疗,30%(3/10) 的患者疾病

稳定,70%(7/10) 的患者疾病进展,因未达到协议标准,遂于开始后 10 个月停止。

2.2 以卡培他滨为基础的化疗

一项卡培他滨单药作为奥沙利铂、伊立替康、5-Fu 治疗失败晚期 CRC 患者的三线治疗研究^[12]显示,疾病进展时间长达 4 个月,OS 长达 6.1 个月,且不良反应轻。Salgado 等^[13]报道了二线以上治疗失败的晚期结直肠癌患者,接受卡培他滨+吉西他滨治疗,中位无进展生存和总生存时间分别为 3.0 个月和 7.3 个月。卡培他滨结合口服叶酸三线治疗转移性结直肠癌的 II 期研究^[14],筛选 2011 年 7 月至 2014 年 6 月的 25 例患者,卡培他滨按 825mg/m² 计算,同时口服叶酸 30mg,2 次/d,连服 14d,21d 为 1 个周期。客观反应率为 12%,疾病控制率为 56%,平均随访 6.8 个月,中位无进展时间 2.8 个月,中位总生存时间 7.1 个月。最常见的毒性反应仍为手足综合征。报道还提到口服叶酸能够减少卡培他滨的常规药物剂量,而达到相似疗效。

2.3 以雷替曲塞为基础的化疗

中国医学科学院肿瘤医院选择 31 例接受以雷替曲塞为基础的二线以上化疗方案的晚期结直肠癌患者进行临床研究^[15],经三线、四线治疗的患者占总入组患者的 90.32%,经五线治疗的患者占 9.68%。客观缓解率为 3.23%,中位无进展生存期为 1.53 个月,总生存时间 1.27~7.70 个月。最常见的不良反应为恶心呕吐、白细胞减少和中性粒细胞减少。研究表明含雷替曲塞的方案治疗晚期结直肠癌有一定疗效,毒副作用轻,耐受性好。

2.4 以培美曲塞为基础的化疗

以培美曲塞为基础的化疗方案中,经二线或三线治疗的 29 例可评价患者中,反应率为 3.45%,中位进展时间为 2.5 个月,最常见的毒性反应是轻度或中度发热、肝损害、骨髓抑制、恶心、呕吐,便秘,腹痛,腹泻,皮疹^[16]。张雯等^[17]选取 2011 年 1 月 1 日至 2013 年 12 月 31 日中国医学科学院肿瘤医院经治的晚期结直肠癌患者 17 例,在二线或三线治疗选择含培美曲塞的方案,晚期结直肠癌患者中 PR 3 例,SD 5 例,PD 9 例,客观有效率为 17.6%,疾病控制率为 47.1%,PFS 为 0.7~5.8 个月,中位 PFS 为 2.0 个月,OS 为 1.6~16.3 个月,中位 OS 为 10.2 个月。以上研究数据表明晚期结直肠癌患者的三线治疗可以考虑

使用以培美曲塞为基础的方案。

2.5 替吉奥单药

Yokoyama 等^[18]报道,使用替吉奥(S-1)二线、三线治疗含 5-Fu 方案化疗复发的结直肠癌患者,RR 为 13.3%,DCR 为 60.0%,TTP 为 5.4 个月,OS 为 13.9 个月。另一项研究^[19]显示,S-1 治疗奥沙利铂、伊立替康治疗失败的患者 RR 和 DCR 分别为 14.3%,42.9%,TTP 为 91d,OS 为 414d,不良反应小,耐受佳。S-1 单药作为二线或三线治疗晚期结直肠癌患者,TTP 为 2.1 个月,OS 为 11.3 个月^[20]。卜丽佳等^[21]研究中 32 例接受三线替吉奥单药治疗的患者,28 例可评价患者的 PR 7.14 % (2/28),SD 46.43% (13/28),PD 46.43% (13/28),严重不良反应包括:1 例Ⅳ度骨髓抑制伴全消化道黏膜炎,1 例Ⅲ度恶心伴厌食,2 例Ⅲ度腹泻,其他不良反应主要为皮肤色素沉着、转氨酶升高,耐受性良好。因此,结直肠癌患者的多线治疗可考虑单药替吉奥。

2.6 TAS-102

TAS-102 可使转移性结直肠癌患者的生存有所改善,更重要的是,其对于既往接受多线治疗后耐药的患者仍然有效。研究显示 TAS-102 组患者的中位总生存期比安慰剂组明显延长 (7.1 个月 vs 5.3 个月)^[22]。随后,Mayer 等^[23]开启了评估 TAS-102 的Ⅲ期临床研究,RECURSE 研究入组的 800 例转移性结肠癌患者对所有标准治疗均已耐药,包括奥沙利铂、伊立替康、氟尿嘧啶、贝伐珠单抗。入组患者以 2:1 的比例随机加入 TAS-102 组或者安慰剂组,给药方式是 35mg/m²,2 次/d,随餐服用 5d,休息 2d,14d 后休息 2 周,该研究主要终点为 OS。结果显示,相较于安慰剂组,在 6 个月和 12 个月时,TAS-102 组中有更多的存活者,生存率分别为 58% vs 44% 和 27% vs 18%;TAS-102 组比安慰剂组出现疾病进展及死亡的患者更少(88% vs 94%);TAS-102 组患者的中位无进展生存期更长(2.0 个月 vs 1.7 个月),客观缓解率分别为 1.6% 和 0.4%。随机试验开始 6 周后评估发现,与安慰剂组相比,TAS-102 组有更多患者获得疾病控制(44% vs 16%);TAS-102 组中出现 3 级或以上不良反应的发生率高于安慰剂组 (69% vs 52%),最常见的不良反应为中性粒细胞减少(38%)和白细胞减少(21%)。基于 RECURSE 的研究结果,TAS-102 已被批准可用于接受过前线化疗及靶向治疗的转移

性结直肠癌患者的后线治疗。

3 基于基因检测的应用策略

在结直肠癌的三线治疗中,西妥昔单抗的应用仍能够让患者获益。CO.17 试验^[24]评估了西妥昔单抗单药对于多种药物治疗失败的结直肠癌转移患者的疗效。该研究入组 572 例既往接受伊立替康、奥沙利铂和 5-Fu 治疗失败的患者,随机接受西妥昔单抗治疗或最佳支持治疗。结果显示,与最佳支持治疗相比,西妥昔单抗治疗可显著延长总生存期(6.1 个月 vs 4.6 个月)。另有研究显示,西妥昔单抗联合伊立替康治疗伊立替康、奥沙利铂失败的患者,RR 达到 13.0%~27.3%,TTP 为 4.7~5.5 个月,OS 达到 8.9~11.2 个月^[25,26]。由此可见,西妥昔单抗联合化疗的疗效要优于西妥昔单抗单药治疗。ASPECCT 试验^[27]研究表明,总体生存期中位值分别为:帕尼单抗 10.4 个月(9.4~11.6 个月),西妥昔单抗 10 个月(9.3~11.0 个月)。说明两者总生存期延长的结果相似;疾病无进展生存期中位值为:帕尼单抗 4.1 个月,西妥昔单抗 4.4 个月;治疗的客观有效率分别为:帕尼单抗 22%,西妥昔单抗 19.8%;帕尼单抗组与西妥昔单抗组的严重不良反应发生率分别为 30.4% 和 33.6%,其中Ⅲ度或Ⅳ度的不良反应为皮肤毒性(发生率分别为 12.5% 和 9.5%)和低镁血症(发生率分别为 7.2% 和 2.6%),输液反应(发生率分别为 0.2% 和 1.8%),两者腹泻的发生率无明显差异。

4 应用抗血管生成的策略

4.1 瑞格非尼

CORRECT^[28]研究报告的结果显示,瑞格非尼是在经所有标准治疗方案治疗后出现进展的结直肠癌患者中,首个显示出生存获益的小分子激酶抑制剂,该研究中瑞格非尼组和安慰剂组中位 OS 分别为 6.4 个月和 5.0 个月,中位 PFS 分别为 1.9 个月和 1.7 个月;其不良反应主要为乏力和手足综合征,发生率为 93%。关于 CORRECT 试验的报道,日本学者介绍日本的患者较不含日本的其他亚太地区的患者不良反应重,但还可以控制^[29]。而 2014 年韩国也进行了标准治疗失败后口服瑞格非尼的实验^[30],选取

2013年8月至2013年9月的32例患者,给予瑞格非尼160mg口服,连用21d,28d为1个周期;总反应率为3.1%,疾病控制率为50.0%,中位数无进展生存期4.2个月,而中位数总生存期尚未达成;最常见的不良事件是Ⅱ度皮肤反应(25%),黏膜炎(19%),符合CORRECT试验的毒性研究结果。在CONCUR试验中^[31],患者招募仅限于亚洲患者,按照2:1随机分配204例患者接受瑞格非尼160mg或者安慰剂,中位总生存期:经瑞格非尼治疗的患者为8.8个月,安慰剂组6.3个月($P=0.0002$),瑞格非尼治疗患者无进展生存期有显著提高(3.2个月 vs 1.7个月; $P<0.0001$);瑞格非尼组的疾病控制率(DCR)高于安慰剂组(52% vs 7%)。这项研究结果说明瑞格非尼在亚太区患者,特别是中国患者中具有较好的疗效。

4.2 呋喹替尼

李进教授在2015年CSCO学术年会上,公布了呋喹替尼治疗转移性结直肠癌的临床研究的主要结果。这项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的Ⅱ期临床试验旨在探索在二线及以上标准化疗失败的晚期结直肠癌患者中比较呋喹替尼与安慰剂的疗效。研究的主要疗效终点是无进展生存期,次要疗效终点包括客观缓解率、疾病控制率和总生存期。该试验共入组71例中国晚期结直肠癌患者,按2:1随机入组入呋喹替尼组和安慰剂组。患者服用呋喹替尼或安慰剂5mg,1次/d,服药3周停药1周,直至肿瘤进展或发生不能耐受的毒性。试验在2015年2月11日进行了PFS数据截止分析。主要结果显示:呋喹替尼组的中位无疾病进展生存期较安慰剂组显著延长3.7个月,呋喹替尼组的疾病控制率明显高于安慰剂组(68.1% vs 20.8%),呋喹替尼组初步的中位生存期为7.56个月,安慰剂组为5.52个月,OS结果尚在进一步随访中。与其他小分子抗VEGFR药物相似,呋喹替尼常见的不良反应为手足综合征、高血压、声音嘶哑、蛋白尿和AST升高,但这些不良事件均可耐受和管理。

5 应用其他靶向药物策略

Le等^[32]在ASCO 2015大会上公布了抗PD-1抗体免疫治疗结直肠癌的最新进展,MMR缺陷结直肠癌组、MMR正常结直肠癌组以及MMR缺陷其他肿

瘤的客观缓解率分别为62%、0和60%,MMR正常结直肠癌组PFS与MMR缺陷结直肠癌组比较无显著性差异。该研究为免疫治疗和基因组学的连接起到了桥梁作用,并为治疗结直肠癌带来新突破。

其他正在开展的比较盐酸安罗替尼胶囊对比安慰剂治疗转移性结直肠癌Ⅲ期临床试验、一项甲磺酸多纳非尼片治疗二线以上晚期结直肠癌的ⅠB期试验,或许能为我国二线以上晚期结直肠癌患者提供一个新的治疗选择。

目前晚期CRC三线及三线以上治疗是临床的难点,患者没有更好的治疗选择。随着患者的疾病进展,PS评分较低,不良反应承受能力差,缺少更多大样本的研究,无法短时间确立标准的治疗方案。医师只能根据临床经验,应用可能使患者获益的治疗方案。由于新药的发展,我们也应鼓励患者积极参加临床研究,这将是我们的未来研究方向。

参考文献:

- [1] Weitz J, Koch M, Debus J, et al. Colorectal cancer [J]. *Lancet*, 2005, 365 (9454): 153-165.
- [2] Poston GJ, Figuers J, Giuliante F, et al. Urgent need for a new staging system in advanced colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(29): 4828-4833.
- [3] Gholam D, Giacchetti S, Brézault-Bonnet C, et al. Chronomodulated irinotecan, oxaliplatin, and leucovorin-modulated 5-Fluorouracil as ambulatory salvage therapy in patients with irinotecan and oxaliplatin-resistant metastatic colorectal cancer [J]. *Oncologist*, 2006, 11(10): 1072-1080.
- [4] Li H, Qin SK, Hua HQ, et al. Clinical observation on gemcitabine combined with fluorouracil and its analogues in tolerated patients with advanced colorectal cancer [J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2010, 15 (9): 811-814. [李慧, 秦叔逵, 华海清, 等. 吉西他滨联合氟尿嘧啶药物治疗耐药性晚期结直肠癌的临床观察 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2010, 15(9): 811-814.]
- [5] Bitossi R, Sculli CM, Tampellini M, et al. Gemcitabine and protracted 5-fluorouracil infusion as third-line chemotherapy in refractory colorectal cancer patients [J]. *Anticancer Res*, 2008, 28(5B): 3055-3060.
- [6] Gao J, Yang MD, Lu HX. Clinical observation on TXT combined with 5-fluorouracil as third line therapy for advanced colorectal cancer [J]. *Chinese Journal of Clinical Pharmacy*, 2013, 5(13): 655-656. [高峻, 杨牡丹, 卢宏霞. TXT联合5-氟尿嘧啶三线治疗晚期大肠癌临床观察 [J]. *中国药理学与临床*, 2013, 5(13): 655-656.]
- [7] Matsuda C, Honda M, Tanaka C, et al. Multicenter randomized phase II clinical trial of oxaliplatin reintroduction as a third- or later-line therapy for metastatic colorectal cancer-biweekly versus standard triweekly XELOX (The

- ORION Study)[J]. *Int J Clin Oncol*, 2015 Oct 16. [Epub ahead of print].
- [8] Liu LK, Shao MW, Sun J, et al. Efficacy and safety of raltirexed combine with irinotecan as third line therapy for metastatic colorectal cancer[J]. *Journal of Clinical Medicine in Practice*, 2013, 24(17):111-112. [刘连科, 邵明雯, 孙婧, 等. 雷替曲塞联合伊立替康三线治疗晚期结肠癌疗效及安全性分析[J]. *实用临床医药杂志*, 2013, 24(17):111-112.]
- [9] Rosati G, Rossi A, Germano D, et al. Raltitrexed and mitomycin-C as third-line chemotherapy for colorectal cancer after combination regimens including 5-fluorouracil, irinotecan and oxaliplatin: a phase II study [J]. *Anticancer Res*, 23(3C):2981-2985.
- [10] Chong G, Dickson JL, Cunningham D, et al. Capecitabine and mitomycin C as third-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer resistant to fluorouracil and irinotecan[J]. *Br J Cancer*, 2005, 93(5):510-514.
- [11] Jung HK, Hyeong SK, Dae RC, et al. A phase II study of mitomycin-C and S-1 as third-line chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer [J]. *Oncol Lett*, 2011, 2(6):1253-1256.
- [12] Michael G, Gisela N, Agneta A, et al. Capecitabine as third line therapy in patients with advanced colorectal cancer[J]. *Acta Oncologica*, 2005, 44(3):236-239.
- [13] Salgado M, Reboredo M, Mendez JC, et al. Gemcitabine and capecitabine as third- or later-line therapy for refractory advanced colorectal cancer: a retrospective study [J]. *Anticancer Res*, 2013, 33(9):4089-4096.
- [14] Dae RC, Sang NY, Hyeong SK, et al. A phase II study of capecitabine and oral leucovorin as a third-line chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 75(3):639-643.
- [15] Qu T, Zhou AP, Zhang HG, et al. Clinical study on raltirexed-based treatment following the second-line therapy of advanced colorectal cancer [J]. *Oncology Progress*, 2015, 2(13):179-182. [屈涛, 周爱萍, 张弘纲, 等. 以雷替曲塞为基础的三线后治疗晚期结肠癌的临床研究[J]. *癌症进展*, 2015, 2(13):179-182.]
- [16] Wu XY, Huang XE, You SX, et al. Phase II study of pemetrexed as second or third line combined chemotherapy in patients with colorectal cancer [J]. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 2013, 14(3):2019-2022.
- [17] Zhang W, Cui CX, Liu JB, et al. Investigation of pemetrexed - based chemotherapy on advanced gastrointestinal cancer [J]. *Chinese General Practice*, 2015, 18 (17):2042-2045. [张雯, 崔成旭, 刘俊宝, 等. 培美曲塞治疗晚期胃肠道恶性肿瘤的疗效评估[J]. *中国全科医学*, 2015, 18(17):2042-2045.]
- [18] Yokoyama T, Tokuhara H, Egawa T, et al. The efficacy of S-1 Monotherapy as a 2nd/3rd-line therapy for unresectable recurrent Colon cancer: Kanagawa conference of clinical oncology (KCCO) [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2009, 36(10):1667-1670.
- [19] Jeung HC, Rha SY, Cho BC, et al. A phase trial of S-1 Monotherapy in metastatic colorectal cancer after failure of irinotecan-and oxaliplatin-containing regimens [J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(12):1637-1641.
- [20] Lee DJ, Lee J, Lee HY, et al. Salvage S-1 monotherapy in metastatic colorectal cancer patients who failed irinotecan-based or oxaliplatin-based chemotherapy [J]. *Med Oncol*, 2010, 28 Suppl 1: S291- S294.
- [21] Bu LJ, Wu J, Da J, et al. Tegafur, gimeracil and oteracil potassium capsules as line-3 treatment in elderly patients with advanced colorectal cancer [J]. *Anhui Medical Journal*, 2012, 33 (4):416-417. [卜丽佳, 吴锦, 笪洁, 等. 替吉奥胶囊单药三线治疗老年晚期结肠癌的临床观察[J]. *安徽医学*, 2012, 33 (4):416-417.]
- [22] 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.
- [23] Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(20):1909-1919.
- [24] Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Kapapetis CS, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(20):2040-2048.
- [25] Pfeiffer P, Nielsen D, Yilmaz M, et al. Cetuximab and irinotecan as third line therapy in patients with advanced colorectal cancer after failure of irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil [J]. *Acta Oncol*, 2007, 46(5):697-701.
- [26] Pfeiffer P, Nielsen D, Bjerregaard J, et al. Biweekly cetuximab and irinotecan as third-line therapy in patients with advanced colorectal cancer after failure to irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19 (6):1141-1145.
- [27] Sunakawa Y, Ichikawa W, Sasaki Y. ASPECCT: panitumumab versus cetuximab for colorectal cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(8):e301-e302.
- [28] 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]. *Lancet*, 2013, 381(9863):303-312.
- [29] Yoshino T, Komatsu Y, Yamada Y, et al. Randomized phase III trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer: analysis of the CORRECT Japanese and non-Japanese subpopulations [J]. *Invest New Drugs*, 2015, 33(3):740-750.
- [30] Seung TK, Tae WK, Kyu-pyo K, et al. Regorafenib as salvage treatment in Korean patients with refractory metastatic colorectal cancer [J]. *Cancer Res Treat*, 2015, 47(4):790-795.
- [31] 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.
- [32] Le DT, Urono H, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (26):2509-2520.