

150例转移性结直肠癌预后因素分析

吴怡青¹, 吴岚艳², 吴鹏飞¹, 王根和¹

(1. 黄山市人民医院, 安徽 黄山 245000; 2. 黄山职业技术学院, 安徽 黄山 245000)

摘要: [目的] 回顾性分析转移性结直肠癌(mCRC)的临床特征和治疗方法对mCRC患者预后的影响, 为临床治疗决策提供循证依据。[方法] 对黄山市人民医院肿瘤科2014年9月至2019年12月期间收治的150例mCRC患者的临床特征、治疗方法与患者总生存之间的关系进行单因素和多因素回归分析。[结果] 150例mCRC患者中位总生存期(MST)为24.8个月。单因素分析显示, M分期、CA199、局部治疗、西妥昔单抗或贝伐珠单抗、免疫治疗为mCRC生存影响因素($P<0.05$)。根治性局部治疗组(24例)、姑息性局部治疗组(66例)、无局部治疗组(60例)的MST分别为未达到、24.4个月和14.5个月($P=0.00$); 西妥昔单抗或贝伐珠单抗使用组(83例)、未使用组(67例)的MST分别为34.8个月和23.3个月($P=0.03$)。多因素分析显示, M分期、CA199、局部治疗、西妥昔单抗或贝伐珠单抗是影响mCRC生存的独立影响因素。[结论] 影响mCRC生存的主要治疗因素是局部治疗和大分子靶向药物, 多学科综合诊治和优化的全程管理是改善预后的关键。

关键词: 转移性结直肠癌; 预后; 治疗; 多因素分析; 生存

中图分类号: R735.3⁺5, R735.3⁺7 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)08-0710-06
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.08.B010

An Analysis of Prognostic Factors for 150 Patients with Metastatic Colorectal Cancer

WU Yi-qing¹, WU Lan-yan², WU Peng-fei¹, WANG Gen-he¹

(1. Huangshan People's Hospital, Huangshan 245000, China; 2. Huangshan Vocational and Technical College, Huangshan 245000, China)

Abstract: [Objective] To retrospectively analyze the influence of clinical characteristics and all treatments on the prognosis of metastatic colorectal cancer(mCRC), so as to provide evidence-based basis for the clinical treatment decisions of mCRC. [Methods] The relationship between clinical characteristics, treatment methods with overall survival of 150 patients with mCRC in Oncology Department of Huangshan People's Hospital, from September 2014 to December 2019 was analyzed by univariate and multivariate regression analysis. [Results] The median survival time (MST) of 150 patients with mCRC was 24.8 months. Univariate analysis showed that M stage, CA199 at the time of diagnosis, local treatment, cetuximab or bevacizumab and immunotherapy were influencing factors for survival of mCRC ($P<0.05$). The MST of radical local treatment group (24 cases), palliative local treatment group (66 cases) and no local treatment group (60 cases) were not reached, 24.4 months and 14.5 months, respectively ($P=0.00$). The MST was 34.8 months in the cetuximab or bevacizumab group (83 cases) and 23.3 months in the non-use group (67 cases) ($P=0.03$). Multivariate analysis showed that M stage, CA199, local treatment and cetuximab or bevacizumab were independent factors affecting the survival of mCRC. [Conclusion] Local therapy and macromolecular targeted drugs are the main therapeutic factors affecting the survival of mCRC. Multidisciplinary comprehensive treatment and optimal whole-course management are the key factors to improve the prognosis.

Subject words: metastatic colorectal cancer; prognosis; treatment; multivariate analysis; survival

国家癌症中心发布的我国2015年癌症数据显示, 结直肠癌已成为我国发病率第3位、死亡率第5位的高负担癌种, 严重威胁着国民健康^[1]。80%的结

直肠癌患者首诊或根治术后会出现复发和转移, 预后差, 死亡率高。过去以氟尿嘧啶为主的全身化疗是转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)的主要治疗手段, 尽管在一定程度上提高了疗效, 但总体预后仍不尽人意。随着靶向治疗和免疫治疗的发展, 以及多学科团队协作(multiple disciplinary

通信作者: 王根和, 科主任, 主任医师, 博士; 安徽省黄山市人民医院肿瘤科, 安徽省黄山市屯溪区栗园路4号(245000);
E-mail: 584729306@qq.com

收稿日期: 2020-03-13; 修回日期: 2020-04-08

team,MDT)的实施,mCRC患者的预后逐渐得到改善。本文回顾性分析黄山市人民医院肿瘤科2014年9月至2019年12月收治的150例mCRC患者的临床特征和治疗方法对其生存的影响,以期更合理地利用现有医疗资源进行个体化综合治疗,提高患者生存。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)经病理学(手术或活检)和影像学(PET-CT、CT、MR等)确诊的mCRC患者。排除标准:(1)神经内分泌癌、淋巴瘤等特殊病理类型患者;(2)合并其他部位原发恶性肿瘤患者。

本研究通过安徽省黄山市人民医院伦理委员会伦理审查,伦理编号为2020-003。按上述标准纳入2014年9月至2019年12月期间在本院或外院确诊为mCRC,且之后在黄山市人民医院住院治疗的患者共150例。全组临床特征归纳如下:男性101例,女性49例。确诊时年龄 ≥ 50 岁120例, < 50 岁30例。体质指数(BMI) $\leq 18.4\text{kg/m}^2$ 17例, $18.5\sim 23.9\text{kg/m}^2$ 95例, $\geq 24.0\text{kg/m}^2$ 34例,BMI未知患者4例。原发灶部位位于左侧(左侧1/3横结肠至直肠)113例,位于右侧(回盲部至右侧2/3横结肠)37例。M分期(AJCC第8版分期) M_{Ia} 期患者67例, M_{Ib} 期患者61例, M_{Ic} 期患者22例。同时性转移定义为结直肠癌原发肿瘤诊断同时或之前发现转移,之后发现转移者为异时性转移^[2],异时性转移94例,同时性转移56例。病理分化程度为高分化或中分化99例,低分化或未分化28例,分化程度未知23例。CEA $< 50\text{ng/ml}$ 患者110例,CEA $\geq 50\text{ng/ml}$ 患者33例,CEA未知患者7例。CA199 $< 340\text{U/ml}$ 患者119例,CA199 $\geq 340\text{U/ml}$ 患者24例,CA199未知患者7例。

1.2 治疗方法

目前临床上常用的治疗方法有以下5大类:(1)局部治疗,按治疗后影像学检查结果是否达到无瘤状态(no evidence of disease,NED)分为3组,分别为:①原发灶和转移灶均同时或异时根治性治疗,包括手术、根治性放疗、射频消融等;②姑息性治疗,即局部治疗后原发灶或/和转移灶仍有残存,包括姑息

性手术、放疗、射频/微波消融、介入化疗、腹腔热灌注化疗等;③无任何局部治疗手段。(2)全身化疗,目前在mCRC中常用的化疗药物主要有氟尿嘧啶类、奥沙利铂、伊立替康。按使用种类分为2组,分别为使用 ≥ 2 类者和仅使用1类或未使用者。(3)贝伐珠单抗或西妥昔单抗,主要与全身化疗药物联合使用,按是否使用分为2组。(4)小分子抗血管生成靶向药物(VEGFR-TKI),如瑞戈非尼、呋喹替尼、阿帕替尼,按是否使用分为2组。(5)免疫治疗药物(PD-1等),按是否使用分为2组。将纳入研究的150例患者全程所应用的治疗方法按上述分类归纳如下:根治性局部治疗患者24例,姑息性局部治疗患者66例,无局部治疗患者60例。全身化疗药物使用种类 ≥ 2 类患者139例,1类或未使用患者11例。贝伐珠单抗或西妥昔单抗使用患者83例,未使用患者67例。小分子抗血管生成靶向药物使用患者27例,未使用患者123例。免疫治疗药物使用患者12例,未使用患者138例。

1.3 随访

所有患者随访至2020年2月底,总生存期(overall survival,OS)定义为确诊晚期至患者死亡或末次随访的时间,死亡原因为任何原因。

1.4 统计学处理

总生存数据采用SPSS 23.0统计学软件Kaplan-Meier法进行分析,对患者mCRC确诊时临床特征(性别、年龄、BMI、CEA、CA199、病理分化程度、原发灶部位、M分期、原发灶及转移灶发生时序)及治疗方法(局部治疗、全身化疗、贝伐珠单抗或西妥昔单抗、小分子抗血管生成靶向药物、免疫治疗)的各分组组间生存分布应用Log-rank检验进行差异比较,得出单因素分析结果,将单因素分析中显示与生存相关的因素应用Cox回归模型进行多因素综合分析,得出独立影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总生存情况

150例转移性结直肠癌患者中位生存期(median survival time,MST)为24.8个月(95%CI:21.8~27.8个月)(Figure 1A)。

2.2 单因素分析

2.2.1 各临床特征组间生存比较

单因素分析显示,性别、年龄、BMI、CEA、病理分化程度、原发灶部位、原发灶及转移灶发生时序等因素组间生存差异不显著,与预后无关。在原发灶部位因素中,左侧 mCRC MST 为 25.3 个月,右侧为 19.3 个月($P=0.158$),生存差异不显著(Figure 1B)。而 CA199、M 分期与预后有关($P<0.05$)(Table 1, Figure 1C~1D)。

2.2.2 各治疗方法组间生存比较

单因素分析显示,全身化疗药物及小分子抗血管生成靶向药物等因素组间生存差异不显著,与预后无关。在小分子抗血管生成靶向药物因素中,使用的 27 例患者 MST 为 33.8 个月,未使用的 123 例患者为 24.3 个月($P=0.112$),生存差异不显著。而局部治疗、西妥昔单抗或贝伐珠单抗、免疫治疗与预后有关($P<0.05$)(Table 2, Figure 2A~2D)。

Table 1 Univariate analysis of clinical characteristics

Factors	n	Median survival time (95%CI)	χ^2	P
M stage			12.898	0.002
M _{1a}	67	33.8(20.7~46.8)		
M _{1b}	61	17.5(9.4~25.6)		
M _{1c}	22	14.0(11.3~16.8)		
CA199(U/ml)			38.754	<0.001
<340	119	25.6(19.2~31.9)		
≥340	24	10.9(6.1~15.7)		
Not available	7	—		

2.3 多因素回归分析

将单因素分析中有意义的因素纳入多因素 Cox 回归分析,删除带有缺失值的病例,最终共计 143 例患者进入多因素分析。结果显示,mCRC 确诊时 M 分期、CA199 及局部治疗、贝伐珠单抗或西妥昔单抗应用是 4 个独立预后影响因素(Table 3)。

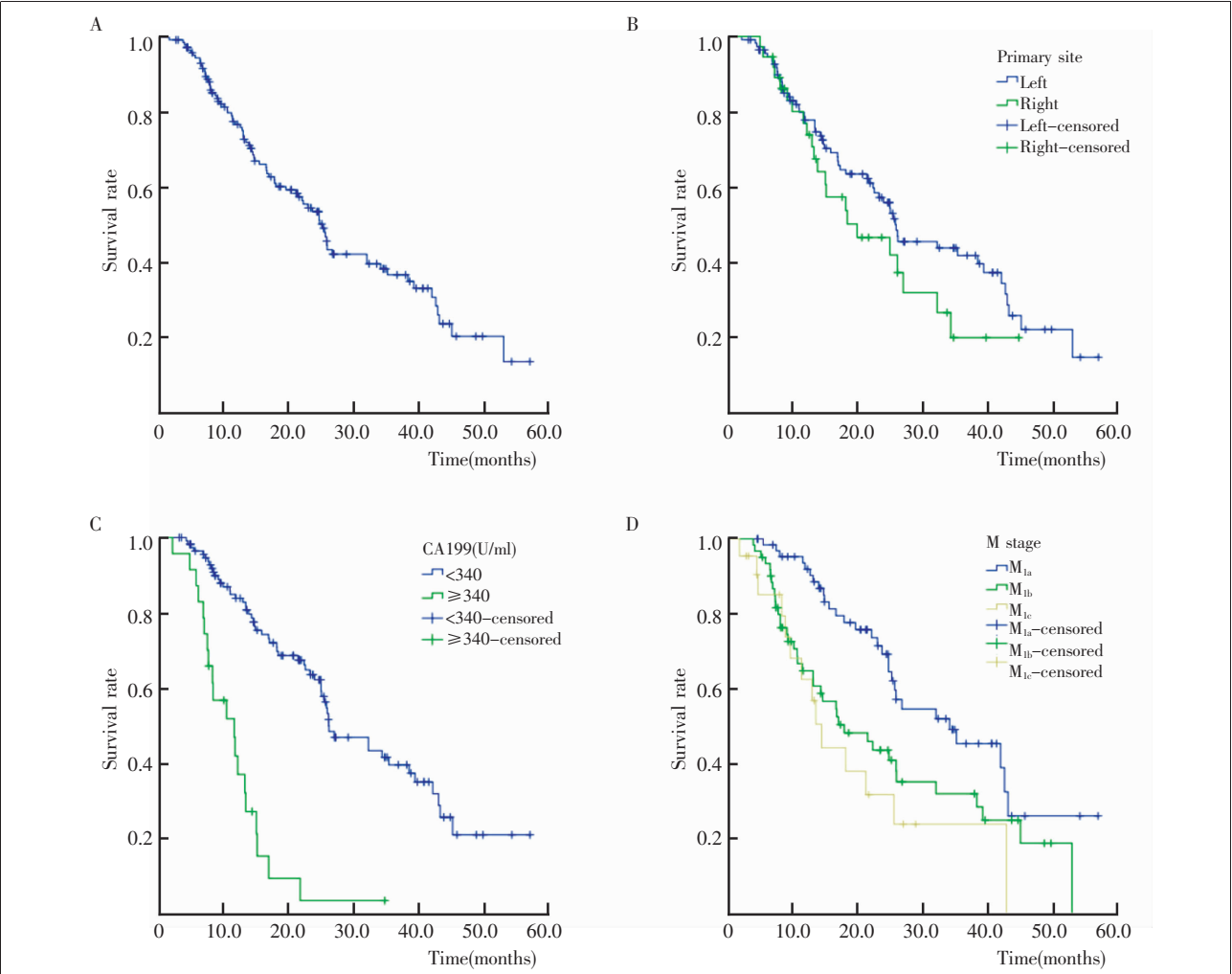


Figure 1 Overall survival of 150 patients and univariate analysis of clinical characteristics

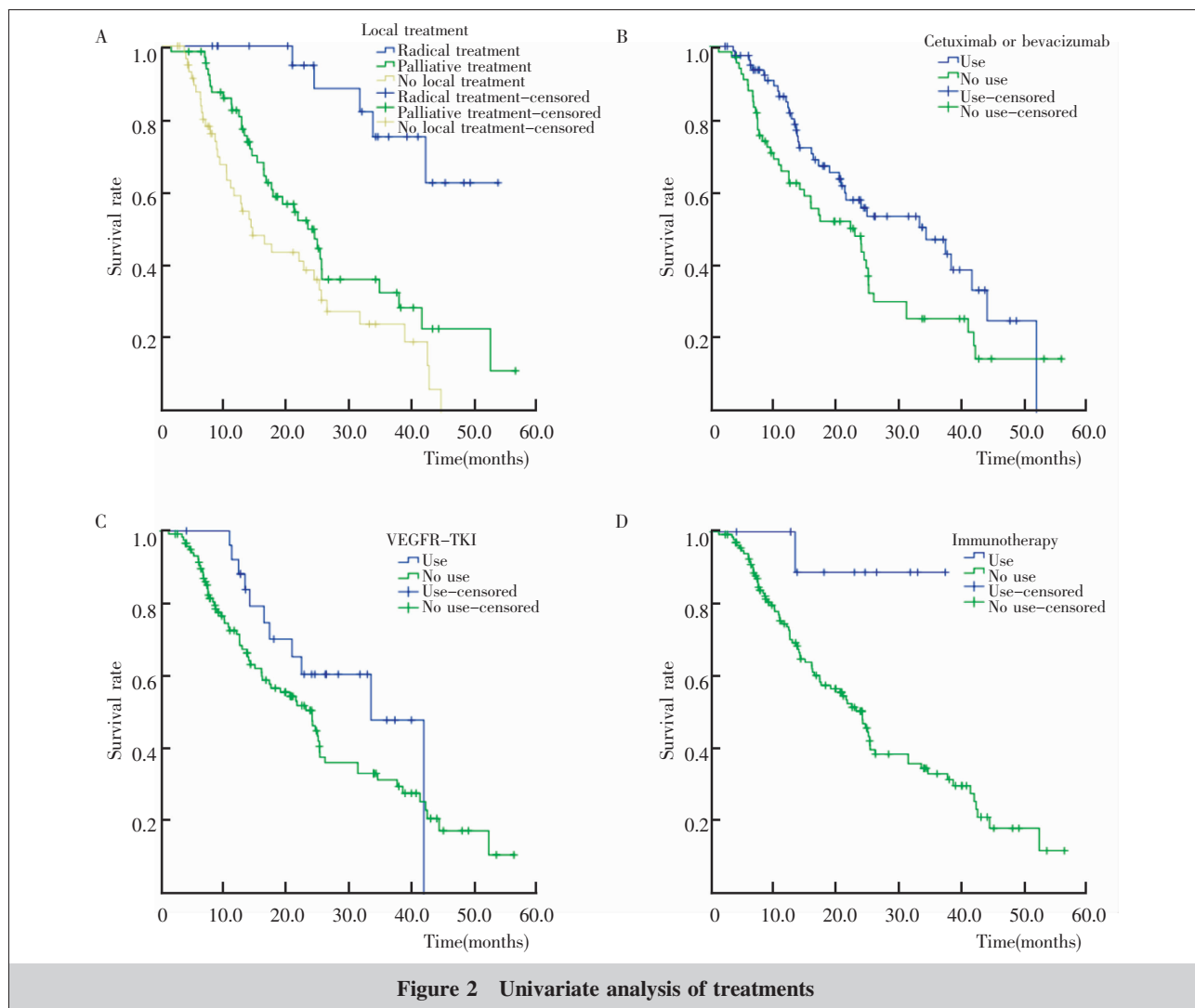


Table 2 Univariate analysis of treatments

Factors	n	Median OS(95%CI)	χ^2	P
Local treatment			23.615	<0.001
Radical treatment	24	Not reached		
Palliative treatment	66	24.4(18.1~30.7)		
No local treatment	60	14.5(9.2~19.7)		
Cetuximab or bevacizumab			4.699	0.030
Use	83	34.8(19.6~50.0)		
No use	67	23.3(14.6~32.0)		
Immunotherapy			5.503	0.019
Use	12	Not reached		
No use	138	24.3(20.6~28.1)		

3 讨论

全身化疗已在 mCRC 患者中普及应用, 占有患者的 96.7%。在化疗基础上, 多项研究证实联合大

分子靶向药物, 无论在姑息治疗还是转化治疗中, 均能使我国 mCRC 患者的预后进一步得到改善^[3-4]。因此, 我们将确诊为 mCRC 的患者按是否使用西妥昔单抗或贝伐珠单抗分组, 单因素分析结果显示, 使用组(83 例)对比未使用组(67 例)的 MST 为 34.8 个月 vs 23.3 个月, 提高了 11.5 个月($P=0.03$), 差异显著; 多因素回归分析显示, 未联合使用西妥昔单抗或贝伐珠单抗死亡风险是使用组的 2.19 倍, 是 mCRC 生存的独立影响因素($P=0.001$)。在关于大分子靶向药物的研究中, 其中一项基于 CRYSTAL、FIRE-3 的回顾性分析^[5]及 CALGB80405 等研究的后续分析^[6]结果显示, 在 RAS 野生型 mCRC 中, 左侧结直肠癌预后优于右侧。而在

Table 3 Results of Cox regression analysis

Factors	β	SE	Wald	Exp(B) (95%CI)	P
M stage			13.632		0.001
M _{1b} vs M _{1a}	0.905	0.273	10.984	2.472 (1.447~4.221)	0.001
M _{1c} vs M _{1a}	0.967	0.341	8.047	2.629 (1.348~5.128)	0.005
CA199	1.398	0.292	22.942	4.047 (2.284~7.170)	<0.001
Local treatment			13.798		<0.001
Palliative vs Radical	1.461	0.545	7.191	4.311 (1.482~12.544)	0.007
No vs Radical	1.917	0.540	12.583	6.799 (2.358~19.606)	<0.001
Cetuximab or bevacizumab	0.785	0.244	10.317	2.193 (1.358~3.541)	0.001
Immunotherapy	1.775	1.015	3.060	5.901 (0.807~43.123)	0.080

我们所分析的 150 例患者中, 仅 29 例在外院行 *RAS*、*BRAF* 基因检测, 其中全野生型 15 例。113 例左半结直肠癌中, 使用大分子靶向药物者 62 例, 占 54.9%, 其中西妥昔单抗一线使用 3 例, 二线及以后使用者 7 例, 占 8.8%; 37 例右半结肠癌中, 使用大分子靶向药物者 21 例, 占 56.8%, 其中西妥昔单抗一线使用 1 例, 二线及以后使用者 2 例, 占 8.1%。也就是说, 我院左侧 mCRC 患者西妥昔单抗使用率远远低于上述临床试验, 故而左侧患者 OS 未能得到最大延长, 这使得左半结直肠癌患者 MST 较右侧长 6 个月, 虽然绝对值与众多分析一致, 但差异不显著。这与我院尚未开展 *RAS*、*BRAF* 基因测序工作, 2 个靶向药物先后纳入医保 (贝伐珠单抗于 2017 年底, 西妥昔单抗于 2018 年底) 等有关。

随着全身转化治疗有效率的提高, 局部治疗在 mCRC 中有了更大的施展空间, 多学科合作让患者获益更多。多项研究证实, 转移瘤切除术^[7-8]、射频/微波消融^[9]、放疗^[10]、CRS+HIPEC^[11]等局部治疗可改善 mCRC 患者的预后, 这一结论也写入我国结直肠癌肝肺转移的专家共识^[2,12]。我们将患者按 AJCC 第 8 版分期中 M 分期分为 3 组, 单因素及多因素分析均显示 3 组间预后差异明显, 提示腹膜转移(M_{1c})仍是预后不良因素, 而单部位转移(M_{1a})是预后良好因素。而患者能否进行根治性局部治疗与分期息息相关。在局部治疗的单因素分析中, 根治性局部治疗组(24 例)的中位随访时间为 32.9 个月(8.0~53.9 个月), 至末次随访死亡 5 例, MST 尚未达到; 姑息性局部治疗组(66 例)至末次随访死亡 37 例, MST 为 24.4 个月; 无局部治疗组(60 例)MST 为 14.5 个月($P=0.000$); 多因素回归分析也提示局部治疗为生存独立影响因素($P=0.000$)。分析结果证实根治性局部

治疗的患者预后良好, 而全程无任何局部治疗手段的患者预后不良, 姑息局部治疗的患者预后介于两者之间, 差异显著。这也提示了多学科合作在 mCRC 治疗中的重要性。

近 5 年来, 肿瘤免疫治疗高速发展, 在 mCRC 治疗中占有一席之地。2015 年 Le 等首次发现 PD-1 在 MMR 功能缺陷 mCRC 患

者中的疗效, KEYNOTE-164 实验^[13]显示, pembrolizumab 治疗 124 例 mCRC 患者, A 组(2 线以上化疗失败)61 例, B 组(1 线化疗失败)63 例, 两组客观反应率均为 33%, 中位无进展生存期为 2.3 个月和 4.1 个月, MST 为 31.4 个月和未达到。另一个抗 PD-1 单抗药物纳武利尤单抗的 CheckMate-142 实验^[14-16]评估了 nivolumab 单药或 nivolumab 联合 ipilimumab 在晚期 MSI-H mCRC 患者中的疗效, 结果显示 nivolumab 单药在后线治疗中的客观缓解率和疾病控制率分别为 31% 和 69%, 联合用药在后线治疗中的客观缓解率和疾病控制率分别为 55% 和 80%, 联合用药在一线治疗中的客观缓解率和疾病控制率分别为 60% 和 84%; 单药在后线治疗中 1 年总生存率为 72%, 联合用药在后线治疗中 9 个月无进展生存率为 76%, 联合用药一线治疗中 1 年无进展生存率和总生存率分别为 77% 和 83%。这两项试验同时也证实, PD-1 在 MSS 患者中无应答, 而 REGONIVO 实验^[17]结果显示, 瑞戈非尼联合 nivolumab 在晚期肠癌中的客观缓解率达 33%, 后期更新的数据显示中位无进展生存期为 7.9 个月, 1 年无进展生存率和总生存率分别为 41.8% 和 68%。我们的多因素分析中也包含是否使用免疫治疗因素, 其中使用免疫治疗药物患者 12 例, 这 12 例患者中 1 例为 MMR 功能缺陷(dMMR), 9 例为 MMR 功能完整(pMMR), 2 例未检测; 治疗用药因经济原因均为国产 PD-1, 8 例联合瑞戈非尼, 3 例联合贝伐珠单抗, 1 例联合化疗; 在可评价的 6 例患者中, 2 例部分缓解(PR), 2 例稳定(SD), 2 例进展(PD); 至末次随访, 中位随访时间 20.7 个月, 1 例死亡, 11 例存活。单因素分析显示, 免疫治疗使用组(12 例)MST 尚未达到, 未使用者(138 例)MST 为 24.3 个月($P=0.019$); 但多因素回归分析中

未见统计学意义($P=0.08$),考虑可能和PD-1为新药而致使用例数较少及随访时间较短有关,在后期研究中值得继续随访关注。除此以外,我们的分析还纳入了性别、病理分化程度、原发灶及转移灶发生时序、确诊时年龄、BMI、肿瘤标志物等因素^[18],并未发现年轻患者预后更差,而CA199升高10倍以上的死亡风险是10倍以下患者的4倍,也是生存的独立的影响因素,CEA却不是。

当然,本研究存在回顾性分析不可避免的缺陷,如由于化疗药物已经得到广泛应用,致使临床中只应用1类或未使用化疗药物患者样本量过少,导致单独化疗因素的分析结果可能产生偏倚等。

综上所述,M分期、CA199、局部治疗、贝伐珠单抗或西妥昔单抗是影响mCRC总生存的独立因素;免疫治疗有提高生存趋势,但此结论有待进一步观察与研究。总之,影响mCRC生存的主要治疗因素是局部治疗和大分子靶向药物,在临床实践中应重视患者的全程管理和多学科综合诊治,合理布局全身治疗与局部治疗,最大限度地改善患者的预后。

参考文献:

- [1] Zheng RS, Sun KX, Zhang SW, et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015 [J]. Chinese Journal of Oncology, 2019, 41(1): 19–28. [郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析报告[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1): 19–28.]
- [2] Section of gastrointestinal surgery, branch of surgery, Chinese Medical Association, section of colorectal surgery, branch of surgery, Chinese Medical Association, Chinese society of colon cancer, China Anti-cancer Association, et al. Guideline for the diagnosis and comprehensive treatment of colorectal cancer liver metastasis (2018 edition) [J]. Chinese Journal of Digestive Surgery, 2018, 17(6): 527–539. [中华医学会外科学分会胃肠外科学组, 中华医学会外科学分会结直肠肝转移诊断和综合治疗指南 (2018版) [J]. 中华消化外科杂志, 2018, 17(6): 527–539.]
- [3] Qin S, Li J, Wang L, et al. Efficacy and tolerability of first-line cetuximab plus leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the open-label, randomized, phase III TAILOR trial [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(30): 3031–3039.
- [4] Hu HB. mFOLFOXIRI with or without cetuximab as conversion therapy in patients with RAS/BRAF wild-type unresectable liver metastases colorectal cancer: the FOCULM study [A]. 2020 ASCO GI [C]. San Francisco: American Society of Clinical Oncology, 2020.
- [5] Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials [J]. JAMA Oncol, 2017, 3(2): 194–201.
- [6] Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials [J]. Ann Oncol, 2017, 28(8): 1713–1729.
- [7] Afshari K, Chabok A, Naredi P, et al. Prognostic factors for survival in stage IV rectal cancer: a Swedish nationwide case-control study [J]. Surg Oncol, 2019, 29: 102–106.
- [8] Creasy JM, Sadot E, Koerkamp BG, et al. Actual 10-year survival after hepatic resection of colorectal liver metastases: what factors preclude cure? [J]. Surgery, 2018, 163(6): 1238–1244.
- [9] Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJ, et al. Local treatment of unresectable colorectal liver metastases: results of a randomized phase II trial [J]. J Natl Cancer Inst, 2017, 109(9): dx015.
- [10] Thompson R, Cheung P, Chu W, et al. Outcomes of extracranial stereotactic body radiotherapy for metastatic colorectal cancer: dose and site of metastases matter [J]. Radiother Oncol, 2020, 142: 236–245.
- [11] Morgan Z, Chow BE, Strong EA, et al. RAS mutation status confers prognostic relevance in patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer [J]. J Surg Res, 2019, 240: 130–135.
- [12] Chinese society of multidisciplinary team, branch of surgeons, Chinese Medical Doctor Association, The committee of colorectal cancer, China Anti-Cancer Association. Expert consensus on multidisciplinary therapy of colorectal cancer with lung metastases (2018 edition) [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2019, 46(2): 51–63. [中国医师协会外科医师分会多学科综合治疗专业委员会, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会. 结直肠癌肺转移多学科综合治疗专家共识 (2018版) [J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(2): 51–63.]
- [13] Le DT, Kim TW, Cutsem EV, et al. Phase II Open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164 [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(1): 11–19.
- [14] Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (Check Mate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study [J]. Lancet Oncol, 2017, 18(9): 1182–1191.
- [15] Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable clinical benefit with Nivolumab plus Ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2018, 36(8): 773–779.
- [16] Lenz HJ, Lonardi S, Zagonel V, et al. Nivolumab plus low-dose ipilimumab as first-line therapy in microsatellite instability-high/DNA mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: clinical update [J]. J Clin Oncol, 2020, 38(4_suppl): 11.
- [17] Hara H, Fukuoka S, Takahashi N, et al. Regorafenib plus Nivolumab in patients with advanced colorectal or gastric cancer: an open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial (REGONIVO, EPOC1603) [J]. Ann Oncol, 2019, 30(Suppl 4): iv124.
- [18] Marmorino F, Rossini D, Lonardi S, et al. Impact of age and gender on the safety and efficacy of chemotherapy plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of TRIBE and TRIBE2 studies [J]. Ann Oncol, 2019, 30(12): 1969–1977.