

伊立替康联合靶向药物在晚期结直肠癌治疗中的应用

【作者】 郑宇 潘宏铭

浙江大学医学院附属邵逸夫医院肿瘤内科(杭州 310016)

【摘要】 伊立替康是转移性结直肠癌的主要治疗药物,本文阐述了伊立替康在多项Ⅱ期、Ⅲ期临床研究中的研究结果,表明伊立替康与西妥昔单抗、贝伐珠单抗、帕尼单抗等靶向药物联合在一线、二线、多重耐药转移性结直肠癌治疗中有较好的疗效。但伊立替康与酪氨酸激酶抑制剂、舒尼替尼等小分子靶向药物联合疗效不佳。而具体的药物的分子生物学机制与临床疗效及毒副反应的关系,尚需进一步研究。

【关键词】 伊立替康;西妥昔单抗;贝伐珠单抗;帕尼单抗;酪氨酸激酶抑制剂;舒尼替尼

【中图分类号】 R453; R735.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2012)-03-0052-06

Use of irinotecan plus targeted drugs for the treatment of advanced colorectal cancer

【Writers】 Zheng Yu Pan Hong-ming

【Abstract】 Irinotecan is an important chemotherapy medicine for the treatment of metastatic colorectal cancer. This article reviewed the results of irinotecan in phase II, III clinical trials, which had been demonstrated the benefit of irinotecan treatment when in combination with cetuximab, bevacizumab, panitumumab in first line to heavily pretreated colorectal cancer. However, poor results has been found in some trials when irinotecan in combination with the tyrosine kinase inhibitors, sunitinib and other small molecules. So, the relationship between the mechanism of molecular biology, clinical efficacy and drug toxicity of such treatment need to be further investigated.

近10年来,伊立替康联合氟尿嘧啶/亚叶酸钙组成的FOLFIRI方案治疗转移性结直肠癌(mCRC),在总有效率(ORR)、至疾病进展时间(TTP)、中位总生存期(mOS)均有明显的改善。随着贝伐珠单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗等靶向药物的上市,伊立替康与靶向药物的联合,使mCRC的治疗进入一个新的阶段。

1 西妥昔单抗

西妥昔单抗可以竞争性地抑制表皮生长因子受体(EGFR)与其配体的结合,阻断受体相关酶的磷酸化,抑制细胞生长,诱导凋亡,减少基质金属蛋白酶和血管内皮生长因子(VEGF)的生成。已有多项Ⅱ期、Ⅲ期研究证明了伊立替康联合西

妥昔单抗治疗晚期结直肠癌的有效性。

1.1 西妥昔单抗联合伊立替康作为新辅助化疗

CELIM研究^[1]是在德国和奥地利17个中心开展的Ⅱ期临床研究,主要研究终点是转化性化疗后肝切除率。在化疗8个疗程(4个月)后行切除术,仍不能切除者每4个疗程评估一次可切除性。结果发现,治疗有效率为62%[FOLFOX(奥沙利铂联合氟尿嘧啶/亚叶酸钙)组68%,FOLFIRI组57%,其中KRAS野生型的有效率高达70%],R0切除率为34%(FOLFOX组38%,FOLFIRI组30%),R1切除/切除+射频率为5%(FOLFOX组2%,FOLFIRI组8%)。西妥昔单抗联合标准化疗方案对不可切除的结直肠癌肝转移具有很好的

疗效,能取得较高的肝转移瘤切除率。在初始不可切除的肝转移患者中,CELIM研究获得了迄今为止最高的治疗缓解率和转化性化疗后肝切除率。

1.2 西妥昔单抗联合伊立替康作为辅助化疗

CALGB 89803、PETACC-3、Accord02 研究结果陆续公布,证实了在结直肠癌的辅助化疗中,FOLFIRI 方案较氟尿嘧啶/亚叶酸钙并无优势,故 FOLFIRI ± 西妥昔单抗组入组终止。2011 年美国临床肿瘤学会 (ASCO) [2] 公布了 FOLFIRI ± 西妥昔单抗组 146 例患者的研究结果: FOLFIRI+ 西妥昔单抗组 40 例, FOLFIRI 组 106 例,在全组患者及 KRAS 野生型患者中,3 年无病生存 (DFS) 均有显著性提高 (86.6% 对 66.7%, $P=0.04$; 82.3% 对 69.8%, $P=0.04$),而在 KRAS 突变型患者中,3 年 DFS 有提高趋势但无统计学意义 (82.5% 对 56.3%, $P=0.19$)。与单纯 FOLFIRI 相比, FOLFIRI 联合西妥昔单抗显著延长全组患者的总生存期 (OS) (91.8% 对 84.4%, $P=0.04$),在 KRAS 野生型患者中,OS 有数值的提高,但无统计学意义,而在 KRAS 突变型患者中,两组的 OS 相似。这提示西妥昔单抗联合 FOLFIRI 方案辅助治疗 III 期结直肠癌患者能显著改善 DFS 与 OS,这可能与 EGFR 抑制药破坏 DNA 药物间的协同作用,包括使用破坏 DNA 的药物后,西妥昔单抗能抑制修复、增加凋亡前分子并减少抗凋亡分子,增加化疗敏感度等有关。

1.3 西妥昔单抗联合伊立替康作为一线治疗

CRYSTAL 研究 [3] 是第一个明确西妥昔单抗一线治疗优势的 III 期临床研究。该研究入组 1217 例 EGFR 阳性的 mCRC 患者,随机分为西妥昔单抗 + FOLFIRI 组和单纯 FOLFIRI 治疗组。与单纯 FOLFIRI 化疗方案相比,西妥昔单抗联合 FOLFIRI 化疗显著延长 KRAS 野生型 mCRC 患者 OS (中位 OS: 23.5 个月对 20.0 个月, $HR=0.796$, $P=0.0093$) 和无进展生存 (PFS) (中位 PFS: 9.9 个月对 8.4 个月, $HR=0.696$, $P=0.0012$),并且显著提高总缓

解率 (57.3% 对 39.7%, $OR=2.0693$, $P < 0.0001$)。CRYSTAL 研究的结果使西妥昔单抗成为首个联合标准化疗一线治疗 mCRC 患者比单独化疗获得 OS 获益的 EGFR 抑制药,而 KRAS 基因状态也成为 mCRC 患者个体化治疗的标准预测因素。

1.4 西妥昔单抗联合伊立替康作为二线治疗

EPIC 研究 [4] 是一项多中心、开放的 III 期研究,将 1298 例表达 EGFR 且经氟尿嘧啶和奥沙利铂一线治疗失败的 mCRC 患者随机分入西妥昔单抗联合伊立替康组或伊立替康单药组。主要终点为 OS;次要终点包括 PFS、缓解率 (RR) 和生活质量 (QOL)。结果发现两组中位 OS 相近:西妥昔单抗/伊立替康组为 10.7 个月 (95% CI: 9.6 个月 ~ 11.3 个月),伊立替康单药组为 10.0 个月 (95% CI: 9.1 个月 ~ 11.3 个月)。两组间 OS 缺乏差异可能是受研究后治疗的影响:伊立替康单药组 46.9% 的患者最终接受了西妥昔单抗治疗 (其中 87.2% 同时用伊立替康)。伊立替康联合西妥昔单抗显著改善了 PFS (中位值: 4.0 个月对 2.6 个月; $HR=0.692$; 95% CI: 0.617 ~ 0.776; $P \leq 0.0001$) 和 RR (16.4% 对 4.2%, $P < 0.0001$),并且分析全身健康状况时, QOL 得分也显著提高 ($P=0.047$)。除痤疮样皮疹、腹泻、低镁血症和相关的电解质紊乱外,西妥昔单抗不增加毒性。中性粒细胞减少是两组中最常见的严重毒性。

1.5 西妥昔单抗联合伊立替康用于化疗耐药的 mCRC

MABEL 研究 [5] 主要入组了末次化疗含有 CPT-11 的 EGFR 阳性 mCRC 患者。在 8 个国家 197 个中心纳入的 1147 例患者接受意向性治疗分析 (ITT) 和安全性分析。46% 的患者为三线以上治疗,69% 的患者曾使用过奥沙利铂,给予西妥昔单抗 + 不同给药方法的 CPT-11 (每周、每 2 周、每 3 周给药)。主要终点为 12 周 PFS 率。结果显示,12 周总体 PFS 率为 61%; 24 周总体 PFS 率为 34%,中位生存期为 9.2 个月。患者耐受性良好,主要 3/4 度不良反应为腹泻 (19%), 粒细胞减少 (10%),

痤疮样皮疹 (7%), 过敏反应 (1%)。

一项欧洲的大型多中心临床研究 (BOND-1) 也证实了西妥昔单抗在伊立替康耐药的结直肠癌中的有效性。329 例患者 2 : 1 随机分两组 : A 组使用西妥昔单抗同时加用 CPT-11 ; B 组单用西妥昔单抗, 失败后再联合 CPT-11。结果显示联合用药组 (A 组) 有效率明显高于单药组 (B 组) (22.9% 对 10.8%, $P=0.007$), 中位疾病进展时间 A 组也有明显优势 (4.1 个月对 1.5 个月, $P < 0.001$)。但 A 组无生存优势 (中位生存期为 8.6 个月对 6.9 个月, $P=0.48$), 这可能与 B 组失败后也联合使用了 CPT-11 有关。与治疗相关的不良反应主要是腹泻、乏力和皮疹。值得一提的是, 研究发现 EGFR 的表达水平与治疗缓解率无明确相关性, 但出现皮疹的患者具有较高的有效率。

2 贝伐珠单抗

贝伐珠单抗是一种重组的人源化单克隆抗体, 2004 年 3 月贝伐珠单抗获得 FDA 批准, 与氟尿嘧啶和伊立替康联合化疗作为治疗 mCRC 的一线药物, 是目前世界上第一个被批准用于抑制血管生长的单克隆抗体药物。

2.1 贝伐珠单抗联合伊立替康作为一线治疗

2004 年发表在《新英格兰医学杂志》的 AVF2107g 试验, 首次在大中型 III 期临床试验中证实贝伐珠单抗治疗 mCRC 的疗效, 该研究中共入组 813 例 mCRC 患者, 其中 411 例分到 IFL (伊立替康 + 氟尿嘧啶 + 亚叶酸钙) + 安慰剂组, 402 例分到 IFI + 贝伐珠单抗组, 研究的主要终点是 OS, 次要终点包括 PFS、RR、安全性及 QOL。结果显示 : 两组的中位 OS 分别为 15.6 个月和 20.3 个月, 死亡风险比为 0.66 ($P < 0.001$); 中位 PFS 分别为 6.2 个月和 10.6 个月 ($P < 0.001$); RR 分别为 34.8 和 44.8 ($P=0.004$)。亚组分析表明, 不同年龄、性别、功能状态评分、转移灶数量等亚组均可从贝伐珠单抗治疗中获益。AVF2107g 试验观察到的不良反应 : 白细胞减少、腹泻、高血压、血栓性疾病以

及蛋白尿。分析显示, 仅有高血压在 2 组之间存在显著性差异 ($P < 0.01$), 而且这些不良反应易于处理。

2010 ASCO 年会公布了一项来自中国的注册临床研究 ARTIST^[6], 进一步证实了贝伐珠单抗联合化疗一线治疗中国 mCRC 患者的疗效和安全性。ARTIST 研究于 2007 年 7 月至 2008 年 8 月在中国的 12 个中心入组 214 例经组织病理学确诊、美国东部肿瘤协作组功能状态评分 (ECOG PS) 为 0 ~ 1 分、既往未接受治疗且年龄 > 18 岁的 mCRC 患者, 其中 203 例患者可评估; 最后 1 例注册后 10 个月进行最终分析。按照 2 : 1 的比例随机给予贝伐珠单抗 + mIFL (改良的伊立替康联合氟尿嘧啶、亚叶酸钙治疗肠癌的化疗方案) 或 mIFL 治疗, 直至疾病进展、死亡或出现不可耐受的毒性。主要研究终点为 PFS、6 个月的 PFS 率; 次要研究终点为 OS、客观缓解率 (ORR)、缓解持续时间及安全性。结果显示, 在 mIFL 方案基础上加用贝伐珠单抗, PFS 明显延长 (8.3 个月对 4.2 个月, $P < 0.001$), 疾病进展或死亡风险下降 56% ($HR=0.44$); 6 个月 PFS 率明显提高 (62.6% 对 25.0%, $P < 0.001$); OS 延长 4.3 个月 (18.7 个月对 13.4 个月, $P=0.014$); ORR 提高 1 倍 (35.3% 对 17.2%, $P=0.013$); 且耐受性良好, 已知的化疗相关毒性发生率略增高, 部分可解释为联合治疗组治疗时间较长以及化疗累积剂量较高; 特别关注不良事件包括高血压、蛋白尿、出血、动 / 静脉血栓栓塞发生率升高, 但 ≥ 3 度少见, 并且临床可以管理。胃肠道穿孔和瘘少见, 没有出现伤口愈合并发症以及充血性心力衰竭。在所有级别的不良反应中, 联合贝伐珠单抗治疗组患者的鼻衄发生率较高 (21.3% 对 1.4%)。因此, 获益风险比支持贝伐珠单抗联合化疗用于中国 mCRC 患者的一线治疗。

Fuchs 等^[7-8] 的 BICC-C 研究分为两个阶段, 第一阶段的目的是研究伊立替康和氟尿嘧啶的不同给药方式所组成的方案, 看哪种氟尿嘧啶的给

药方式是联合伊立替康的最佳方案。430 例患者分别入组 FOLFIRI(伊立替康+氟尿嘧啶+亚叶酸钙, 2周方案), mIFL(伊立替康+氟尿嘧啶+亚叶酸钙, d1、8, 3周方案)和 CapeIRI(伊立替康+卡培他滨)3种方案的比较。中位随访34个月。第二阶段, 2004年4月, 贝伐珠单抗得到FDA批准之后, 研究者对方案进行了修改。2004年2月到2004年12月入组的117例患者被随机分为两组, 分别接受 FOLFIRI+贝伐珠单抗或 mIFL+贝伐珠单抗方案。第1部分数据显示, FOLFIRI组的中位PFS较mIFL组和CapeIRI组均有提高, 分别为7.6个月、5.9个月和5.8个月, 差异有统计学意义($P=0.004$); 3组中位OS(分别为23.1个月、17.6个月和18.9个月)、1年生存率(分别为75%、65%和66%)和RR(分别为47.2%、43.3%和38.6%)差异均无统计学意义。第2部分数据显示, FOLFIRI+贝伐珠单抗组中位PFS为11.2个月, 与mIFL+贝伐珠单抗组的8.3个月相比有延长, 但差异无统计学意义($P=0.28$); 而两组的OS差异则有统计学意义($P=0.037$), 分别为28个月和19.2个月。

2009年ASCO会议上报道的MEXICO研究^[9]则对贝伐珠单抗+XELIRI(卡培他滨+伊立替康)与贝伐珠单抗+FOLFIRI方案的mCRC疗效及安全性进行了比较。该研究将145例mCRC患者纳入研究, 并随机给予贝伐珠单抗+XELIRI或贝伐珠单抗+FOLFIRI治疗。结果显示, 两种治疗方案PFS及OS均达到9个月及23个月, 且不良反应与既往报道相近, 两组间无显著性差别。

2.2 贝伐珠单抗联合伊立替康作为二线治疗

Horita等^[10]的AVASIRI研究对伊立替康联合贝伐珠单抗二线治疗mCRC的安全性和有效性进行初步探索。共入组25例一线治疗失败的mCRC患者(其中16例使用过奥沙利铂), 结果发现总有效率为32%, 另有15例患者病情稳定(SD), 中位PFS为11.6个月, 中位OS为21.4个月。3/4级不良事件主要为中性粒细胞缺乏(64%)、白细

胞减少(16%)、腹泻(8%)、纳差(8%), 与贝伐珠单抗相关的3/4级不良事件为高血压(12%)。

Suenaga等^[11]在日本人群中进行了类似的研究, 在入组的34例均为一线FOLFOX失败的患者中观察到有效率为23.5%, 中位PFS和至治疗失败时间(TTF)分别为248d和221d, 中位OS为651d。

2.3 贝伐珠单抗联合西妥昔单抗及伊立替康用于化疗耐药的mCRC

Saltz等^[12]的BOND-2研究把伊立替康治疗失败的83例晚期结直肠癌患者随机分为两组, 分别为西妥昔单抗+贝伐珠单抗+伊立替康组(CBI, 43例)和西妥昔单抗+贝伐珠单抗组(CB, 40例)。结果显示, CBI组较CB组优势明显, 缓解率为37%对20%, TTP为7.3个月对4.9个月, 中位生存期为14.5个月对11.4个月。西妥昔单抗与贝伐珠单抗联合应用, 患者的耐受性良好, 药物不良反应仅相当于单药应用的程度。研究者认为与既往西妥昔单抗+伊立替康治疗伊立替康耐药的晚期结直肠癌患者的历史数据相比(缓解率为23%, TTP为4.1个月), CBI组的疗效更有优势。同样, CB组的疗效较西妥昔单抗单药疗效的历史数据(缓解率为10%, TTP为1.5个月)也更高。提示贝伐珠单抗介导的抗血管生成是西妥昔单抗耐药的重要机制之一, 这为多靶点药物联合治疗提供了理论依据。

3 帕尼单抗

帕尼单抗为全人源化的抗EGFR单抗, 美国及欧洲用于治疗难治性转移性大肠癌。FDA于2006年批准了用帕尼单抗单药三线治疗经氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康治疗失败的晚期大肠癌。

3.1 帕尼单抗联合伊立替康作为一线化疗

Kohne等^[13]对帕尼单抗联合伊立替康作为一线化疗做了初步的尝试, 这是一个帕尼单抗联合FOLFIRI治疗mCRC的单臂研究, 共入组154例

患者, 其中 145 例患者接受了 KRAS 基因的检测, 59% 为野生型 (WT), 41% 为突变型 (MT), DRR 分别为 56% (WT 组) 和 38% (MT 组); OR 为 2.1 (95%CI: 1.0 ~ 4.4), 中位缓解持续时间分别为 13.0 个月与 7.4 个月。在 WT 组有更多的患者接受了 R0 切除 (8% 对 5%); 中位 PFS 分别为 8.9 个月和 7.2 个月。最常见的不良事件是皮肤毒性 (98%)、腹泻 (79%) 和口腔黏膜炎 (51%)。

3.2 帕尼单抗联合伊立替康作为二线化疗

Peeters 等^[14]在 2010 年临床肿瘤学杂志 (JCO) 报道了一项大型的帕尼单抗联合伊立替康治疗先前一种化疗方案失败的 mCRC 患者的临床研究, 共入组 ECOG 评分为 0~2 的 1186 例患者, 按 1 : 1 随机分入帕尼单抗 + FOLFIRI 组或 FOLFIRI 组, 根据 KRAS 基因状态对 PFS 和 OS 进行分析。结果发现 91% 的患者接受了 KRAS 基因检测, 其中 597 例 (55%) 为野生型 (WT), 486 例 (45%) 为突变型 (MT)。在 KRAS 基因野生型的亚组患者中, 帕尼单抗联合 FOLFIRI 能明显地改善 PFS (HR=0.73; 95%CI: 0.59 ~ 0.90; $P=0.004$), 中位 PFS 分别为 5.9 个月对 3.9 个月。OS 有延长的趋势, 但无统计学意义 (14.5 个月对 12.5 个月, $P=0.12$)。缓解率有明显的提高 (35% 对 10%)。然而在 KRAS 基因为突变型的患者当中, 疗效无显著性差异。不良反应的发生与已知抗 EGFR 药物的毒性相似。

Cohn 等^[15]对奥沙利铂为主化疗联合贝伐珠单抗治疗失败的结直肠癌患者接受帕尼单抗联合 FOLFIRI 治疗的疗效进行了观察, 共入组 116 例患者。结果发现, 在 KRAS 野生型的患者中, 无论 DRR (23% 对 16%)、PFS (26 周对 19 周)、OS (50 周对 31 周) 均有提高。皮肤毒性 (86%) 和腹泻 (74%) 是最常见的不良反应。

4 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂 (吉非替尼/厄洛替尼)

与目前标准的结直肠癌化疗相比, 尚无明确证据证实吉非替尼单药治疗 mCRC 的有效性。有一些学者对化疗联合吉非替尼在 mCRC 的治疗进

行了探索。Wolpin 等^[16]对吉非替尼联合 FOLFIRI 一线治疗 mCRC 的最大耐受剂量和安全性进行了初步的探索, 结果发现吉非替尼的最大耐受剂量为每天 250mg, 腹泻和中性粒细胞减少是最主要的剂量限制性毒性, 在观察的 16 例患者中, 有 5 例因为腹泻, 1 例因为粒细胞减少而导致氟尿嘧啶及伊立替康的减量。25% 的患者获得部分缓解 (PR), 56% 的患者获得持续 > 12 周的 SD。

Santoro 等^[17]的一个 FOLFIRI+ 吉非替尼对照 FOLFIRI 治疗 mCRC 的 II 期研究, 共入组了 100 例患者, 结果发现在 FOLFIRI 基础上联合吉非替尼未能提高有效率, 这可能与联合化疗组过高的毒性反应 (67.3% 对 52.1%) 导致了化疗药物减量和化疗周期的推迟有关。

总之, EGFR 酪氨酸激酶抑制剂对结直肠癌患者可能并无疗效。在与 FOLFIRI 联用时, 因出现了较高的毒性反应而导致化疗无法顺利完成, 这提示尚需探索其最佳有效剂量, 并选择合理的化疗。

5 舒尼替尼

舒尼替尼是目前已知的作用靶点最多的靶向抗肿瘤药物之一, 具有广谱的抗肿瘤活性。2006 年 1 月 FDA 批准舒尼替尼用于治疗转移性肾细胞癌和不能耐受或伊马替尼治疗失败的转移性胃肠道间质瘤。有文献个案报道, 舒尼替尼单药治疗多重耐药 mCRC 有一定的疗效, 但目前尚无确切证据证明其与伊立替康联合治疗 mCRC 的有效性^[18]; Starling 等^[19]的 I 期临床研究, 观察到舒尼替尼联合 FOLFIRI 在初治 mCRC 中的最大耐受剂量为每天 37.5mg (服 4 周停 2 周), DRR 为 57.9%。但 Qvortrup 等^[20]研究发现既往对奥沙利铂、伊立替康、氟尿嘧啶、西妥昔单抗耐药的 mCRC, 如使用西妥昔单抗 + 伊立替康每周给药再联合舒尼替尼持续给药, 舒尼替尼的最大耐受剂量为每天 25mg, 在入组的 29 例患者中虽然没有 CR/PR 的患者, 但有 13 例患者获得症状缓解

及42%的SD,中位TTP是3.2个月,中位生存时间是7.4个月。

【参考文献】

- [1] Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11: 38–47.
- [2] Huang J, Sargent DJ, Mahoney MR, et al. Adjuvant FOLFIRI with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer: NCCTG Intergroup phase III trial N0147 [J]. *Gastrointestinal Cancers Symposium*. Abstract 363. Presented January 22, 2011.
- [3] Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: the CRYSTAL trial [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 4000.
- [4] Sobrero AF, Manrel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 2311–2319.
- [5] Wilke H, Glynne-Jones R, Thaler J, et al. Cetuximab plus irinotecan in heavily pretreated metastatic colorectal cancer progressing on irinotecan: MABEL Study [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 5335–5343.
- [6] Guan ZZ, Xu JM, Luo RC, et al. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III ARTIST trial [J]. *Chin J Cancer*, 2011, 30: 682–689.
- [7] 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: 4779–4786.
- [8] Fuchs CS, Marshall J, Barrueco J, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: updated results from the BICC-C study [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26: 689–690.
- [9] Ducreux M, Adenis A, Mendiboure J, et al. Efficacy and safety of bevacizumab (BEV)-based combination regimens in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): Randomized phase II study of BEV + FOLFIRI versus BEV + XELIRI (FNCLCC ACCORD 13/0503 study). 2009 ASCO Annual Meeting. Abstract 4086.
- [10] Horita Y, Yamada Y, Kato K, et al. Phase II clinical trial of second-line FOLFIRI plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer: AVASIRI trial [J]. *Int J Clin Oncol*, 2011, 15.
- [11] Suenaga M, Matsusaka S, Ueno M, et al. Predictors of the efficacy of FOLFIRI plus bevacizumab as second-line treatment in metastatic colorectal cancer patients [J]. *Surg Today*, 2011, 41: 1067–1074.
- [12] Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL, et al. Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 study [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25: 4557–4561.
- [13] Kohne CH, Hofheinz R, Mineur L, et al. First-line panitumumab plus irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138:65–72.
- [14] Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28: 4706–4713.
- [15] Cohn AL, Shumaker GC, Khandelwal P, et al. An open-label, single-arm, phase 2 trial of panitumumab plus FOLFIRI as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2011, 10: 171–177.
- [16] Wolpin BM, Clark JW, Meyerhardt JA, et al. Phase I study of gefitinib plus FOLFIRI in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2006, 6: 208–213.
- [17] Santoro A, Comandone A, Rimassa L, et al. A phase II randomized multicenter trial of gefitinib plus FOLFIRI and FOLFIRI alone in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19: 1888–1893.
- [18] Blesa JM, Pulido EG. Colorectal cancer: response to sunitinib in a heavily pretreated colorectal cancer patient [J]. *Anticancer Drugs*, 2010, 21: S23–S26.
- [19] Starling N, Vázquez-Mazón F, Cunningham D, et al. A phase I study of sunitinib in combination with FOLFIRI in patients with untreated metastatic colorectal cancer [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23:119–127.
- [20] Qvortrup C, Jensen BV, Jorgensen TL, et al. Addition of sunitinib to cetuximab and irinotecan in patients with heavily pre-treated advanced colorectal cancer [J]. *Acta Oncol*, 2010, 49: 833–836.