·循证药学·

不同化疗联合方案一线治疗转移性结直肠癌的网状Meta分析Δ

张晓青[1*]，刘　帅[2]，张　凯[1]，纪贝贝[3]，栾　巍[3#]（1.内蒙古医科大学内蒙古临床医学院，呼和浩特　010017；2.武警内蒙古总队医院日间病房，呼和浩特　010041；3.内蒙古自治区人民医院肿瘤内科，呼和浩特　010017）

中图分类号　R979.1；R735.3；R730.5　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2025）17-2197-08
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.17.20

摘　要　目的　系统评价不同化疗联合方案用于转移性结直肠癌一线治疗的有效性和安全性。**方法**　计算机检索PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science数据库，收集用于转移性结直肠癌一线治疗的随机对照试验（RCT），检索时限为2000年1月1日至2025年2月16日。由2名研究者独立筛选文献、提取资料并评价研究的偏倚风险后，采用R4.4.3和Stata 17.0软件进行网状Meta分析。**结果**　共纳入了28项RCT，包括16种干预措施。在延长患者无进展生存期（PFS）和总生存期（OS）方面，FOLFOX（5-氟尿嘧啶+奥沙利铂+亚叶酸钙方案）+西妥昔单抗排第1的概率最大。在提高客观缓解率（ORR）方面，FOLFOXIRI（5-氟尿嘧啶+奥沙利铂+伊立替康+亚叶酸钙方案）+贝伐珠单抗和FOLFOX+贝伐珠单抗+纳武利尤单抗排第1的概率最大；在≥3级不良反应发生率方面，FOLFOXIRI+帕尼单抗排第1的概率最大；对*KRAS*野生型进行亚组分析发现，在延长PFS和OS方面，FOLFIRI（5-氟尿嘧啶+伊立替康+亚叶酸钙方案）+帕尼单抗和FOLFIRI+贝伐珠单抗分别排第1的概率最大；在提高ORR方面，FOLFOXIRI+西妥昔单抗排第1的概率最大。**结论**　在转移性结直肠癌的一线治疗中，FOLFOX联合靶向治疗在疗效和安全性方面更有优势，但需根据患者*KRAS*基因状态与肿瘤部位制定个体化治疗策略。

关键词　结直肠癌；网状Meta分析；随机对照试验；有效性；安全性

Network meta-analysis of first-line treatment of metastatic colorectal cancer with different chemotherapy combination regimens

ZHANG Xiaoqing[1], LIU Shuai[2], ZHANG Kai[1], JI Beibei[3], LUAN Wei[3]（1. Inner Mongolia Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010017, China; 2. Day-care Unit, Inner Mongolia Armed Police Hospital, Hohhot 010041, China; 3. Dept. of Medical Oncology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To systematically evaluate the efficacy and safety of different chemotherapy combination regimens for first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). **METHODS** PubMed, Cochrane Library, Embase and Web of Science were electronically searched to collect randomized controlled clinical trial (RCT) on first-line treatment for mCRC from January 1, 2000 to February 16, 2025. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of the included studies. Network meta-analysis was performed by using R4.4.3 and Stata 17.0 software. **RESULTS** A total of 28 RCTs, involving 16 intervention measures, were included. In terms of prolonging progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), FOLFOX (5-fluorouracil+oxaliplatin+calcium folinate regimen)+cetuximab had the highest probability of ranking first. In terms of improving objective response rate (ORR), FOLFOXIRI (5-fluorouracil+oxaliplatin+irinotecan+calcium folinate regimen)+bevacizumab and FOLFOX+bevacizumab+nivolumab had the highest probability of ranking first; in terms of the incidence of grade 3 or higher adverse reactions, FOLFOXIRI+panitumumab had the highest probability of ranking first; in subgroup analysis of *KRAS* wild-type patients, FOLFIRI (5-fluorouracil+irinotecan+calcium folinate regimen)+panitumumab and FOLFIRI+bevacizumab had the highest probability of ranking first in terms of prolonging PFS and OS, respectively; in terms of ORR, FOLFOXIRI+cetuximab had the highest probability of ranking first. **CONCLUSIONS** In first-line treatment for mCRC, FOLFOX combined with targeted therapy has advantages in terms of efficacy and safety. However, individualized treatment strategies should be formulated based on the *KRAS* gene status and tumor location of patients.

KEYWORDS　colorectal cancers; network meta-analysis; randomized controlled trial; efficacy; safety

Δ**基金项目**　内蒙古自治区医师协会临床医学研究和临床新技术推广项目（No.YSXH2024KYD04）；内蒙古自治区科技计划项目（No.2022YFSH0079）

＊**第一作者**　硕士研究生。研究方向：肿瘤学。E-mail：1641750852@qq.com

＃**通信作者**　主任医师，硕士生导师，硕士。研究方向：消化道肿瘤基础与转化治疗。E-mail：luan1977@126.com

结直肠癌是全球范围内常见的恶性肿瘤之一，其全球发病率排第3位，死亡率排第2位；2020年世界卫生组织估算的全球新发结直肠癌患者超过193万人，死亡超过93万人[1]。结直肠癌的早期临床症状不明显，就诊时有近30%的患者已有远处转移，常见转移脏器为肝脏、肺等，5年生存率低于15%，此时单纯手术已无法根治，全身系统治疗成为首选[2]。目前，临床常见的转移性结直肠癌化疗方案包括卡培他滨方案（XEL）、卡培他滨+奥沙利铂方案（XELOX）、5-氟尿嘧啶+奥沙利铂+亚叶酸钙方案（FOLFOX）、5-氟尿嘧啶+伊立替康+亚叶酸钙方案（FOLFIRI）、5-氟尿嘧啶+奥沙利铂+伊立替康+亚叶酸钙方案（FOLFOXIRI）。此后，随着相关大型临床研究的开展，国内外各大指南均推荐全身化疗联合分子靶向治疗为转移性结直肠癌的标准治疗方案，如FOLFOX+贝伐珠单抗、FOLFOX+西妥昔单抗、FOLFIRI+贝伐珠单抗、FOLFIRI+西妥昔单抗等，但是仍获益有限，迫切需要新的治疗方案来改善转移性结直肠癌的疗效。近年来，免疫治疗的迅猛进展改变了多种肿瘤的治疗结局，免疫治疗已成为肺癌、胃癌、食管癌等多个癌种的晚期一线治疗标准方案的推荐疗法。当前，已有多项化疗联合靶向和程序性死亡受体1（programmed death-1，PD-1）/程序性死亡受体配体1（programmed death-ligand 1，PD-L1）抑制剂治疗转移性结直肠癌的临床研究[3]报道了相关数据，但这些方案之间仍缺乏“头对头”研究。在临床治疗中由于药物疗效、可及性、经济性等原因，患者需在这些方案中进行选择，因此这些方案之间的比较具有重要的临床意义。此外，在转移性结直肠癌的临床研究中，*KRAS*基因突变状态是预测抗表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）靶向治疗（如西妥昔单抗、帕尼单抗）疗效的关键生物标志物。对*KRAS*基因的亚组进行分析可明确抗EGFR治疗在特定人群中的获益程度，为临床个体化治疗决策提供依据。基于此，本研究纳入了上述干预方案一线治疗转移性结直肠癌的临床试验，采用网状Meta分析方法进行了系统评价，并对*KRAS*野生型进行亚组分析，以期为临床转移性结直肠癌的治疗提供参考。

1　资料与方法

1.1　纳入标准

1.1.1　研究类型

本研究纳入的文献类型为随机对照试验（randomized controlled trial，RCT），语种限定为英文。

1.1.2　研究对象

纳入文献的研究对象为根据组织学或细胞学诊断为转移性或不可切除的结直肠癌患者，且至少有1个可测量的病灶和较好的体力状况（performance status，PS）评分[即卡氏评分≥70分或美国东部肿瘤协作组（Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG）体力状况评分≤2分[4]]，其中位年龄≤70岁。

1.1.3　干预措施

试验组患者采用化疗联合靶向（和）或免疫治疗；对照组患者采用单纯化疗或不同的化疗联合靶向治疗。

1.1.4　结局指标

本研究的主要结局指标包括：（1）无进展生存期（progression-free survival，PFS）——从随机化分组直至肿瘤进展或死亡的时间；（2）总生存期（overall survival，OS）——从随机化到因各种原因死亡的时间；（3）客观缓解率（objective response rate，ORR）——肿瘤缩小达到一定量并且保持一定时间的患者的比例。次要结局指标为3级及以上不良反应发生率——按常见不良反应术语评价标准（Common Terminology Criteria for Adverse Events，CTCAE）5.0版分级[5]，统计≥3级的不良反应发生率。

1.1.5　排除标准

本研究的排除标准包括：（1）重复发表文献；（2）无法从原文中提取原始数据或数据存在明显错误的文献；（3）干预措施为维持治疗、二线及以上治疗的文献；（4）涉及弱势群体或者有基础疾病、活动性感染等的患者；（5）不能获取全文的文献。

1.2　文献检索策略

计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library和Web of Science数据库，检索转移性结直肠癌一线治疗方案的RCT，检索时限均为2000年1月1日至2025年2月16日，采用主题词和自由词相结合的方式检索。英文检索词包括：colorectal neoplasms、colorectal cancer、randomized controlled trial、fluorouracil、capecitabine、leucovorin、irinotecan、oxaliplatin、FOLFOX、XELOX、FOLFIRI、FOLFOXIRI、bevacizumab、cetuximab、panitumumab等。

1.3　文献筛选与数据提取

文献筛选及数据提取工作由2名研究者独立进行，然后进行交叉核对；如果遇到分歧，请第3名研究者协助判断。缺乏的资料联系原文作者进行补充。根据制定好的纳入与排除标准及资料提取表进行文献筛选和资料提取。提取的资料包括：（1）文献的基本信息，包括第一作者、发表年份；（2）研究对照特征及干预措施，包括患者的基线特征、干预措施、纳入患者例数；（3）结局指标；（4）用于文献质量评价的指标，包括随机方法、是否分配隐藏、是否设盲、设盲方式、研究中的失访情况、是否采用意向性分析等。

1.4　文献质量评价

采用Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的偏倚风险评估工具评价RCT的质量，具体包括：随机序列生成、

分配隐藏、受试者和观察者设盲、结果报告的完整性、选择性报告以及其他偏倚，每项分为“高偏倚”“低偏倚”“不清楚”[6]。

1.5 统计学分析

使用R4.4.3软件中的“gemtc”“rjags”包以及Stata 17.0软件进行网状Meta分析，并绘制证据关系图。在贝叶斯框架下采用马尔可夫链蒙特卡罗（Markov chain Monte Carlo，MCMC）方法进行分析，参数设置为4条链，退火次数为20 000次，经过50 000次的模拟迭代完成建模。使用相对危险度（relative risk，RR）作为二分类变量（如ORR）的效应分析统计量，采用风险比（hazard ratio，HR）作为时间-事件（如PFS、OS）的效应分析统计量，并提供其95%可信区间（Credible interval，CrI）。若各结局指标的证据关系图存在闭合环，对闭合环的异质性检验结果采用不一致性因子（inconsistency factors，IF）及其95%CrI表示，IF值越接近0或其CrI包括0，则直接比较和间接比较的结果被认为是一致的。通过节点分裂法进行不一致性检验，$P>0.05$表示一致性较好，采用一致性模型分析；反之，采用不一致性模型分析。运用MCMC法固定效应模型进行敏感性分析，评价研究结果的稳定性，参数设置同随机效应模型。根据累积排名曲线下面积（surface under the cumulative ranking curve，SUCRA）对疗效优劣进行排序：有效性方面，SUCRA越大，表示疗效越好；安全性方面，SUCRA越小，表示安全性越高。检验水准$\alpha=0.05$。此外，鉴于*KRAS*基因突变状态是预测结直肠癌患者对EGFR抑制剂等靶向治疗疗效的关键因素，EGFR抑制剂可能对*KRAS*野生型患者治疗有效，而*KRAS*突变型患者则通常对EGFR抑制剂耐药，本研究将预设*KRAS*野生型亚组分析，亚组分析方法同上。

2 结果

2.1 文献筛选结果及纳入研究基本特征

初检共获得文献14 641篇，剔重后剩余10 690篇；通过阅读文题和摘要，排除明显不符合纳入标准的文献10 638篇；进一步阅读全文，排除干预措施、重复数据等不符合纳入标准的文献24篇，最终纳入文献28篇[7−34]，均为RCT，共计8 649例患者，涉及16种干预措施，包括FOLFIRI（781例）、FOLFIRI+贝伐珠单抗（1 285例）、FOLFOX（1 053例）、FOLFOX+贝伐珠单抗（1 129例）、XELOX（48例）、XELOX+贝伐珠单抗（159例）、FOLFOX+西妥昔单抗（649例）、FOLFIRI+西妥昔单抗（1 139例）、FOLFOX+帕尼单抗（722例）、FOLFOXIRI+贝伐珠单抗（828例）、FOLFIRI+帕尼单抗（39例）、FOLFOXIRI+帕尼单抗（281例）、FOLFOXIRI（33例）、FOLFOXIRI+贝伐珠单抗+阿替利珠单抗（145例）、FOLFOXIRI+西妥昔单抗（231例）、FOLFOX+贝伐珠单抗+纳武利尤单抗（127例）。

2.2 纳入研究的基本特征与偏倚风险评价结果

纳入研究的基本特征如表1所示，质量评价结果可扫描本文首页二维码进入“增强出版”页面查看附图1。

2.3 网状Meta分析结果

2.3.1 各结局指标的证据关系图

28项研究[7−34]各结局指标的证据关系图均存在闭合环（以ORR为例），结果见图1（图中直线表示进行直接比较的研究，线段粗细表示直接比较的研究数，圆点表示干预措施，圆点大小表示采用该干预措施的样本量）。异质性检验结果显示，各研究间无统计学异质性（$P>0.05$）；不一致性检验结果表明，各研究间一致性良好。

2.3.2 PFS

26项研究[7−9,11−13,15−34]报道了PFS，涉及15种干预措施。各方案间PFS比较的森林图见图2A。15种干预措施在改善转移性结直肠癌患者PFS方面的疗效排序概率结果见图2B。由此可见，FOLFOX+西妥昔单抗组患者的PFS表现较为突出，显著长于FOLFOX+贝伐珠单抗+纳武利尤单抗组、FOLFOX+贝伐珠单抗组、FOLFIRI+西妥昔单抗组、FOLFIRI+贝伐珠单抗组。而FOLFOXIRI+贝伐珠单抗组和FOLFOXIRI+贝伐珠单抗+阿替利珠单抗组的PFS显著短于多个其他组，如FOLFIRI+西妥昔单抗组、FOLFIRI+贝伐珠单抗组、FOLFOX+贝伐珠单抗组、FOLFOX+西妥昔单抗组等（$P<0.05$）。这说明在PFS方面，FOLFOX+西妥昔单抗能使患者在更长时间内保持病情稳定，延缓肿瘤进展。

2.3.3 OS

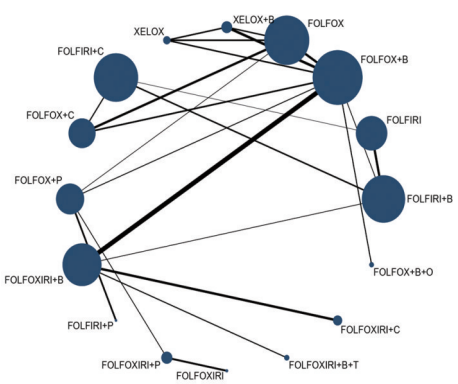
23项研究[7−9,12−13,15−25,27−29,31−34]报道了OS，涉及13种干预措施。各方案间OS比较的森林图见图3A。13种干预措施在改善转移性结直肠癌患者OS方面的疗效排序概率结果见图3B。由此可见，FOLFOX联合靶向治疗相关方案在延长患者OS方面展现出一定优势。其中，FOLFOX+西妥昔单抗在延长患者OS上排第1位的概率相对较高。这意味着，相较于其他方案，采用FOLFOX为基础并联合靶向治疗的方式，更有可能延长转移性结直肠癌患者的OS。

2.3.4 ORR

28项研究[7−34]报道了ORR，涉及16种干预措施。结果显示，FOLFIRI+西妥昔单抗组患者的ORR显著高于单用化疗组；FOLFOX+西妥昔单抗组患者的ORR显著高于FOLFOX组、XELOX组；FOLFOXIRI+贝伐珠单抗组患者的ORR显著高于FOLFOX+贝伐珠单抗组和单用化疗组；FOLFOXIRI组患者的ORR显著低于FOLFIRI+贝伐珠单抗/西妥昔单抗组、FOLFIRI组、FOLFOX+贝伐珠单抗/西妥昔单抗/帕尼单抗组、XELOX+西妥昔单抗组、FOLFOXIRI+贝伐珠单抗/帕尼单抗组；FOLFOXIRI+贝伐珠单抗+阿替利珠单抗组患者的ORR显著高于FOLFOXLRI组、XELOX组；

表1　纳入研究的基本特征

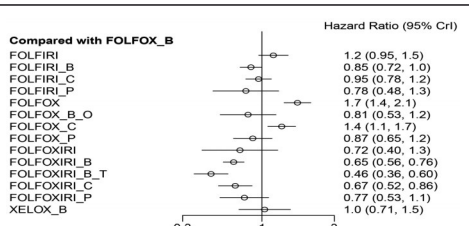
第一作者	发表年份	PS评分(ECOG体力状况评分)/分	干预措施		患者人数/例	
			试验组	对照组	试验组	对照组
Bokemeyer[7]	2011	0～2	FOLFOX+西妥昔单抗	FOLFOX	169	168
Carrato[8]	2017	0～2	FOLFOX+帕尼单抗	FOLFIRI+帕尼单抗	38	39
Cremolini[9]	2015	0～2	FOLFOXIRI+贝伐珠单抗	FOLFIRI+贝伐珠单抗	252	256
Douillard [10]	2014	0～2	FOLFOX+帕尼单抗	FOLFOX	325	331
Gruenberger[11]	2015	0～1	FOLFOXIRI+贝伐珠单抗	FOLFOX+贝伐珠单抗	41	39
Guan[12]	2011	0～1	FOLFIRI+贝伐珠单抗	FOLFIRI	142	72
Heinemann[13]	2014	0～2	FOLFIRI+西妥昔单抗	FOLFIRI+贝伐珠单抗	297	295
Hochster[14]	2008	0～1	FOLFOX+贝伐珠单抗	FOLFOX	71	49
			XELOX+贝伐珠单抗	XELOX	72	48
Hurwitz[15]	2005	0～1	FOLFIRI+贝伐珠单抗	FOLFIRI	100	110
Hurwitz[16]	2019	0～1	FOLFOXIRI+贝伐珠单抗	FOLFOX+贝伐珠单抗	93	95
Ocvirk[17]	2010	0～2	FOLFIRI+西妥昔单抗	FOLFOX+西妥昔单抗	74	77
Schwartzberg[18]	2014	0～1	FOLFOX+帕尼单抗	FOLFOX+贝伐珠单抗	142	143
Tveit[19]	2012	0～2	FOLFOX+西妥昔单抗	FOLFOX	149	185
Van Cutsem[20]	2011	0～2	FOLFIRI+西妥昔单抗	FOLFIRI	599	599
Antoniotti[21]	2020	0～2	FOLFOXIRI+贝伐珠单抗+阿替利珠单抗	FOLFOXIRI+贝伐珠单抗	145	73
Aranda[22]	2020	0～1	FOLFOXIRI+贝伐珠单抗	FOLFOX+贝伐珠单抗	172	177
Heinemann[23]	2021	-	FOLFIRI+西妥昔单抗	FOLFIRI+贝伐珠单抗	169	183
Lenz[24]	2024	0～1	FOLFOX+贝伐珠单抗+纳武利尤单抗	FOLFOX+贝伐珠单抗	127	68
Maiello[25]	2020	0～1	FOLFOX+贝伐珠单抗	XELOX+贝伐珠单抗	45	87
Modest[26]	2019	0～1	FOLFOXIRI+帕尼单抗	FOLFOXIRI	63	33
Oki[27]	2019	0～1	FOLFOX+贝伐珠单抗	FOLFOX+西妥昔单抗	61	61
Parikh[28]	2019	0～1	FOLFOX+贝伐珠单抗	FOLFIRI+贝伐珠单抗	188	188
Qin[29]	2018	0～1	FOLFOX+西妥昔单抗	FOLFOX	193	200
Rossini[30]	2022	0～2	FOLFOXIRI+帕尼单抗	FOLFOX+帕尼单抗	218	217
Schmoll[31]	2024	0～2	FOLFOX+贝伐珠单抗	FOLFIRI+贝伐珠单抗	121	121
Shiozawa[32]	2024	0～1	FOLFOXIRI+西妥昔单抗	FOLFOXIRI+贝伐珠单抗	159	162
Stintzing[33]	2023	0～1	FOLFOXIRI+西妥昔单抗	FOLFOXIRI+贝伐珠单抗	72	35
Tang[34]	2020	0～1	FOLFOX+贝伐珠单抗	FOLFOX	121	120



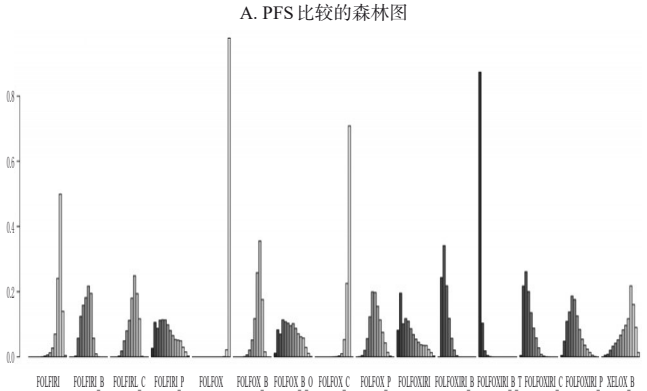
B：贝伐珠单抗；C：西妥昔单抗；P：帕尼单抗；O：纳武利尤单抗；T：阿替利珠单抗。

图1　ORR的证据关系示例

FOLFOX+贝伐珠单抗+纳武利尤单抗组患者的ORR显著高于FOLFOXLRI组、XELOX组、FOLFOX组（$P<0.05$），结果见图4。ORR的SUCRA由大到小排序依次为：FOLFOXIRI+贝伐珠单抗（84.7%）=FOLFOX+贝伐珠单抗+纳武利尤单抗（84.7%）>FOLFIRI+西妥昔单抗（77.3%）>FOLFOXIRI+西妥昔单抗（71.1%）>FOLFOX+西妥昔单抗（68.5%）>FOLFOXIRI+贝伐珠单抗+阿替利珠单抗（65.9%）>FOLFOX+帕尼单抗（57.3%）>FOLFIRI+贝伐珠单抗（53.8%）>FOLFOXIRI+帕尼单抗（44.6%）>XELOX+贝伐珠单抗（43.1%）>FOLFOX+贝伐珠单抗（42.9%）>FOLFIRI+帕尼单抗（37.3%）>FOLFIRI（33.8%）>FOLFOX（22.1%）>XELOX（10.8%）>FOLFOXIRI（2.2%）。



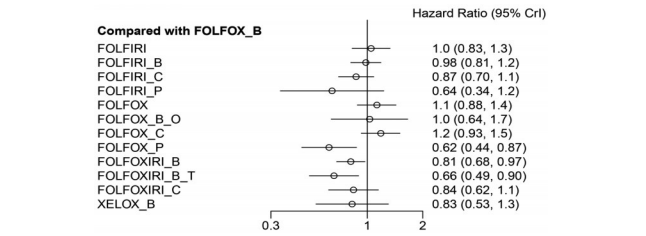
A. PFS比较的森林图



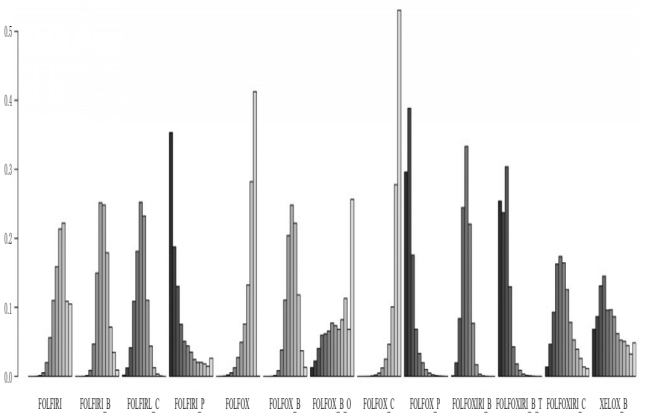
B. PFS比较的疗效排序概率图

B：贝伐珠单抗；C：西妥昔单抗；P：帕尼单抗；O：纳武利尤单抗；T：阿替利珠单抗。

图2　15种干预措施的PFS比较结果



A. OS比较的森林图



B. OS比较的疗效排序概率图

B：贝伐珠单抗；C：西妥昔单抗；P：帕尼单抗；O：纳武利尤单抗；T：阿替利珠单抗。

图3　13种干预措施的OS比较结果

2.3.5　≥3级不良反应发生率

20项研究[7—8,11—18,20—22,24,26—28,30,32,34]报道了≥3级不良反应发生率，涉及16种干预措施。结果显示，FOLFIRI+贝伐珠单抗组患者≥3级不良反应发生率显著高于FOLFIRI+西妥昔单抗组、FOLFOXIRI+帕尼单抗组；FOLFOX+贝伐珠单抗组患者的≥3级不良反应发生率显著高于FOLFOXIRI+帕尼单抗组；XELOX+贝伐珠单抗组患者的≥3级不良反应发生率显著高于FOLFIRI+西妥昔单抗组、FOLFOX+西妥昔单抗组、FOLFOX+帕尼单抗组、FOLFOXIRI+帕尼单抗组；FOLFOX+贝伐珠单抗+纳武利尤单抗组患者的≥3级不良反应发生率显著低于FOLFIRI+贝伐珠单抗组、FOLFIRI组、FOLFOX+贝伐珠单抗组、FOLFOX组、XELOX+贝伐珠单抗组、FOLFOX+西妥昔单抗组、FOLFOXIRI+贝伐珠单抗组、FOLFOXIRI+西妥昔单抗组、FOLFOXIRI+贝伐珠单抗+阿替利珠单抗组（$P<0.05$），结果见图4。≥3级不良反应发生率的SUCRA由高到低的排序依次为：FOLFOXIRI+帕尼单抗（94.0%）＞FOLFOX+贝伐珠单抗+纳武利尤单抗（92.0%）＞FOLFOX+帕尼单抗（77.6%）＞FOLFIRI+西妥昔单抗（66.5%）＞FOLFOXIRI（63.5%）＞FOLFOX+西妥昔单抗（61.3%）＞XELOX（58.7%）＞FOLFIRI+帕尼单抗（53.6%）＞FOLFOX+贝伐珠单抗（44.6%）＞FOLFIRI+贝伐珠单抗（40.0%）＞FOLFOXIRI+贝伐珠单抗（37.1%）＞FOLFOX（29.7%）＞FOLFOXIRI+西妥昔单抗（29.5%）＞FOLFOXIRI+贝伐珠单抗+阿替利珠单抗（22.6%）＞FOLFIRI（16.6%）＞XELOX+贝伐珠单抗（12.8%）。

2.4　*KRAS*野生型Meta分析结果

2.4.1　PFS

13项研究[7—10,13,16,18—20,26—27,29,32]报道了PFS，涉及10种干预措施。结果显示，FOLFIRI组患者的PFS显著长于FOLFIRI+西妥昔单抗组、FOLFOXIRI+西妥昔单抗组（$P<0.05$），FOLFOX组患者的PFS显著长于FOLFOX+西妥昔单抗组、FOLFOX+帕尼单抗组（$P<0.05$），其他各组患者之间PFS差异无统计学意义（$P>0.05$），其中FOLFIRI+帕尼单抗排第1的概率最大，详细内容可扫描本文首页二维码进入“增强出版”页面查看附图2、附图3。

2.4.2　OS

13项研究[7—10,13,16,18—20,26—27,29,32]报道了OS，涉及10种干预措施。结果显示，FOLFIRI组、FOLFIRI+贝伐珠单抗组患者的OS显著长于FOLFIRI+西妥昔单抗组（$P<$

FOLFIRI+B	0.67(0.43,1.03)	1.07(0.60,1.90)	0.86(0.44,1.71)	0.59(0.24,1.46)	1.39(0.52,3.72)	1.52[a](1.00,2.30)	1.39(0.73,2.64)	2.16(0.78,5.99)	0.94(0.40,2.21)	1.35(0.27,6.65)	3.70[a](1.14,11.99)	1.71(0.35,8.26)	0.71(0.23,2.16)	0.81(0.26,2.51)	3.57[a](1.38,9.25)
1.27(0.85,1.89)	FOLFIRI	1.61(0.81,3.19)	1.29(0.61,2.76)	0.88(0.33,2.34)	2.09[a](0.73,5.95)	2.28[a](1.50,3.46)	2.09[a](1.04,4.18)	3.25[a](1.10,9.59)	1.41(0.58,3.47)	2.03(0.40,10.41)	5.56[a](1.63,19.05)	2.57(0.51,12.95)	1.06(0.33,3.36)	1.21(0.38,3.90)	5.36[a](1.93,14.88)
1.12(0.76,1.65)	0.88(0.52,1.50)	FOLFOX+B	0.81(0.50,1.29)	0.55(0.27,1.14)	1.30(0.57,2.95)	1.42(0.76,2.66)	1.30(0.76,2.22)	2.02(0.87,4.68)	0.88(0.46,1.67)	1.26(0.29,5.58)	3.47[a](1.25,9.64)	1.60(0.37,6.93)	0.66(0.25,1.74)	0.75(0.28,2.02)	3.34[a](1.57,7.12)
1.49(0.92,2.42)	1.17(0.64,2.13)	1.32(0.92,1.91)	FOLFOX	0.68(0.32,1.44)	1.61(0.70,3.73)	1.76(0.87,3.54)	1.61(0.96,2.71)	2.51(0.96,6.56)	1.09(0.50,2.36)	1.57(0.33,7.44)	4.30[a](1.39,13.24)	1.98(0.43,9.24)	0.82(0.28,2.36)	0.94(0.32,2.74)	4.14[a](1.70,10.09)
1.16(0.61,2.21)	0.91(0.44,1.90)	1.03(0.61,1.75)	0.78(0.43,1.40)	XELOX+B	2.36(0.99,5.65)	2.58[a](1.02,6.55)	2.37[a](1.02,5.50)	3.68[a](1.21,11.15)	1.60(0.61,4.21)	2.30(0.44,11.99)	6.30[a](1.80,22.07)	2.91(0.57,14.92)	1.20(0.36,4.02)	1.37(0.40,4.66)	6.07[a](2.13,17.31)
2.36(0.98,5.68)	1.85(0.72,4.78)	2.10(0.94,4.67)	1.58(0.70,3.61)	2.04(0.89,4.68)	XELOX	1.09(0.40,2.99)	1.00(0.40,2.53)	1.55(0.48,5.03)	0.68(0.24,1.91)	0.97(0.18,5.30)	2.66(0.72,9.88)	1.23(0.23,6.59)	0.51(0.14,1.80)	0.58(0.16,2.09)	2.57(0.84,7.83)
0.78(0.56,1.07)	0.61[a](0.42,0.90)	0.69(0.43,1.10)	0.52[a](0.31,0.88)	0.67(0.34,1.34)	0.33[a](0.13,0.82)	FOLFIRI+C	0.92(0.50,1.70)	1.42(0.50,4.06)	0.62(0.26,1.49)	0.89(0.18,4.46)	2.44(0.74,8.10)	1.13(0.23,5.55)	0.47(0.15,1.45)	0.53(0.17,1.68)	2.35(0.88,6.29)
0.86(0.52,1.42)	0.68(0.37,1.24)	0.77(0.50,1.17)	0.58[a](0.43,0.78)	0.74(0.39,1.40)	0.37[a](0.15,0.86)	1.11(0.66,1.86)	FOLFOX+C	1.55(0.58,4.20)	0.68(0.31,1.50)	0.97(0.20,4.70)	2.66(0.84,8.44)	1.23(0.26,5.85)	0.51(0.17,1.49)	0.58(0.19,1.73)	2.57[a](1.02,6.47)
0.98(0.56,1.72)	0.77(0.40,1.50)	0.87(0.56,1.36)	0.66[a](0.44,0.99)	0.85(0.44,1.64)	0.42(0.17,1.00)	1.26(0.69,2.30)	1.14(0.70,1.85)	FOLFOX+P	0.44(0.15,1.25)	0.62(0.18,2.13)	1.71(0.96,3.07)	0.79(0.24,2.63)	0.33(0.09,1.18)	0.37(0.10,1.36)	1.65(0.53,5.11)
0.71(0.48,1.05)	0.56[a](0.32,0.96)	0.63[a](0.46,0.86)	0.48[a](0.30,0.76)	0.61(0.33,1.13)	0.30[a](0.13,0.71)	0.91(0.56,1.47)	0.82(0.50,1.35)	0.72(0.42,1.23)	FOLFOXIRI+B	1.44(0.29,7.24)	3.94[a](1.18,13.16)	1.82(0.37,9.00)	0.75(0.36,1.55)	0.86(0.40,1.82)	3.79[a](1.41,10.23)
1.37(0.42,4.53)	1.08(0.31,3.75)	1.22(0.39,3.83)	0.92(0.30,2.85)	1.18(0.34,4.10)	0.58(0.15,2.30)	1.77(0.53,5.95)	1.59(0.50,5.08)	1.40(0.49,4.01)	1.94(0.60,6.31)	FOLFIRI+P	2.74(0.71,10.65)	1.27(0.23,7.04)	0.52(0.09,3.07)	0.60(0.10,3.55)	2.64(0.50,13.98)
1.15(0.52,2.58)	0.91(0.38,2.19)	1.03(0.50,2.12)	0.78(0.38,1.57)	1.00(0.42,2.39)	0.49(0.17,1.40)	1.49(0.65,3.42)	1.34(0.63,2.84)	1.18(0.66,2.09)	1.63(0.74,3.57)	0.84(0.25,2.79)	FOLFOXIRI+P	0.46(0.16,1.32)	0.19[a](0.05,0.78)	0.22[a](0.05,0.90)	0.96(0.27,3.44)
5.16[a](1.33,19.94)	4.06[a](1.00,16.42)	4.59[a](1.24,16.97)	3.46(0.95,12.67)	4.45[a](1.10,17.98)	2.19(0.48,9.94)	6.65[a](1.69,26.14)	5.98[a](1.59,22.46)	5.26[a](1.54,18.01)	7.29[a](1.91,27.85)	3.76(0.74,18.99)	4.47[a](1.51,13.26)	FOLFOXIRI	0.41(0.07,2.39)	0.47(0.08,2.76)	2.09(0.40,10.86)
0.85(0.38,1.89)	0.67(0.28,1.61)	0.76(0.35,1.62)	0.57(0.25,1.32)	0.73(0.29,1.85)	0.36[a](0.12,1.09)	1.10(0.47,2.55)	0.99(0.42,2.32)	0.87(0.36,2.08)	1.20(0.60,2.40)	0.62(0.16,2.44)	0.74(0.26,2.10)	0.16[a](0.04,0.75)	FOLFOXIRI+B+T	1.14(0.40,3.24)	5.05[a](1.48,17.25)
0.81(0.42,1.54)	0.64(0.30,1.33)	0.72(0.40,1.31)	0.54(0.27,1.09)	0.70(0.31,1.55)	0.34[a](0.13,0.93)	1.04(0.51,2.11)	0.94(0.46,1.92)	0.82(0.39,1.73)	1.14(0.69,1.90)	0.59(0.16,2.13)	0.70(0.27,1.79)	0.16[a](0.04,0.66)	0.95(0.40,2.25)	FOLFOXIRI+C	4.43[a](1.28,15.35)
0.63(0.28,1.41)	0.50(0.21,1.20)	0.56(0.28,1.14)	0.42[a](0.19,0.94)	0.55(0.23,1.32)	0.27[a](0.09,0.78)	0.81(0.35,1.89)	0.73(0.32,1.67)	0.64(0.28,1.48)	0.89(0.41,1.93)	0.46(0.12,1.76)	0.55(0.20,1.51)	0.12[a](0.03,0.54)	0.74(0.26,2.10)	0.78(0.31,1.97)	FOLFOX+B+O

a：$P<0.05$；B：贝伐珠单抗；C：西妥昔单抗；P：帕尼单抗；O：纳武利尤单抗；T：阿替利珠单抗；蓝色：≥3级不良反应发生率，以OR（95%CI）表示；浅橙色：ORR，以OR（95%CrI）表示。

图4　ORR和≥3级不良反应发生率的网状Meta分析结果

0.05），其他各组患者之间OS差异无统计学意义（$P>0.05$）。其中FOLFIRI+贝伐珠单抗排第1的概率最大，详细内容可扫描本文首页二维码进入“增强出版”页面查看附图2、附图4。

2.4.3 ORR

12项研究[7-10,13,16,18-20,27,29,32]报道了ORR，涉及10种干预措施。结果显示，各方案之间ORR差异均无统计学意义（$P>0.05$），详细内容可扫描本文首页二维码进入“增强出版”页面查看附图5。ORR的SUCRA由大到小排序依次为：FOLFOXIRI+西妥昔单抗（81.5%）>FOLFOXIRI+贝伐珠单抗（69.0%）>FOLFOX+西妥昔单抗（68.8%）>FOLFIRI+西妥昔单抗（68.1%）>FOLFIRI+贝伐珠单抗（53.4%）>FOLFOX+帕尼单抗（51.6%）>FOLFOX（33.9%）>FOLFIRI（32.3%）>FOLFOX+贝伐珠单抗（29.5%）>FOLFIRI+帕尼单抗（22.1%）。

2.5 敏感性分析

各结局指标的贝叶斯网状Meta分析模型都有很好的拟合程度和收敛度，提示统计结果可靠。运用MCMC方法固定效应模型重新对数据进行统计分析并计算SUCRA，其排序结果与随机效应模型相同，说明本研究结果稳定性较好。

3 讨论

近年来，随着分子标志物检测技术的进步及相关靶向药物的不断研发，结直肠癌的精准分子分型诊断和靶向治疗已取得较好的临床成果[13]。化疗联合分子靶向治疗成为转移性结直肠癌的标准治疗方案，但靶向药物耐药机制的形成带来了新的挑战，仍需不断探索新的治疗策略。在此背景下，免疫治疗应运而生，目前已有许多免疫治疗应用于结直肠癌的研究。为了探讨不同化疗联合方案对转移性结直肠癌的疗效及安全性，本研究通过网状Meta分析的方法对比了16种干预措施的临床疗效及≥3级不良反应的发生情况，同时对*KRAS*野生型转移性结直肠癌进行了亚组分析，可为临床治疗提供参考。

本研究结果显示，在PFS和OS方面，FOLFOX+西妥昔单抗在与其他治疗方案的疗效排序中，位列第一的概率更高，在延长生存期方面更有优势。就ORR而言，FOLFOXIRI+贝伐珠单抗和FOLFOX+贝伐珠单抗+纳武利尤单抗和其他干预措施相比表现出明显优势。但在安全性方面，这2种方案≥3级不良反应发生率较高；部分患者可能因严重不良反应的发生，导致治疗耐受性下降，尤其是FOLFOXIRI+贝伐珠单抗，对患者的身体状态有更为严格的特定要求，根据2024年版《中国临床肿瘤学会结直肠癌诊疗指南》推荐，ECOG体力状况评分为0～1分（≤70周岁）或0分（71～75周岁）的微卫星稳定型或错配修复功能正常的不可切除局部晚期或转移性结直肠癌的患者才考虑使用此方案作为一线姑息治疗。综合权衡疗效与安全性，笔者推荐针对微卫星稳定型或错配修复功能正常、ECOG体力状况评分相对较高（如1～2分）的不可切除局部晚期或转移性结直肠癌患者采用FOLFOX联合靶向治疗。该方案可有效延长患者OS，且对不同分子分型，即*KRAS*突变或野生型患者均有获益；此外，对于一些存在特定基因突变的患者群体，也可在一定程度上延长其PFS和OS，且在ORR及疾病控制方面也表现出色。

亚组分析结果显示，在*KRAS*野生型转移性结直肠癌患者中，FOLFIRI+帕尼单抗和FOLFIRI+贝伐珠单抗分别在PFS和OS方面获益明显。在ORR方面，FOLFOXIRI+西妥昔单抗在与其他治疗方案的疗效排序中，位列第一的概率更高，但各方案之间ORR差异无统计学意义。这一结果背后的原因可结合肿瘤的分子分型特征与原发部位特点来分析。本次纳入的大部分研究未列出不同原始肿瘤部位数据，但从已有认知来看，靶向药物的选择需依据*KRAS/BRAF/NRAS*基因突变情况及原发灶位置。其中，左半结肠癌以*RAS*（*KRAS/NRAS*）野生型为主，对抗EGFR单抗（如西妥昔单抗、帕尼单抗）敏感。右半结肠癌以*KRAS/NRAS*基因突变（约50%）、*BRAF*突变及CpG岛甲基化表型更为常见，采用抗EaFR单抗联合化疗的治疗策略具有优势[35]。临床实践中，应结合现有研究证据及指南推荐，根据患者肿瘤的具体分子分型特征与肿瘤部位制定个体化治疗策略，以实现最大临床获益。

值得注意的是，本研究纳入的2项化疗联合靶向和免疫治疗的研究——AtezoTRIBE研究[21]（NCT03721653）和CheckMate 9X8研究[24]（NCT03414983）的结果显示，联合免疫治疗在ORR和PFS方面的获益较化疗联合靶向治疗有所增加，且不良反应发生率与单纯化疗或化疗联合靶向治疗相似。但总体而言，其整体获益仍有限，尚未在疗效及生存期方面取得突破性进展。从目前研究数据及相关领域研究进展来看，双免治疗与局部治疗的优化也在成为转移性结直肠癌治疗的重要探索方向。MEDETREME研究（NCT03202758）是一项单臂Ⅱ期临床研究[36]，纳入未经治疗的转移性结直肠癌患者，接受FOLFOX+度伐利尤单抗+曲美木单抗/替西木单抗一线治疗。结果提示，抗细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4抑制剂+PD-1抑制剂的双免治疗可能带来良好的抗肿瘤效果，并可使微卫星稳定型或错配修复功能正常人群获益。与此同时，COLLISION研究[37]聚焦结直肠癌可切除肝转移患者，评估手术和消融之间的优劣，发现对于可切除肝转移病灶，若肝转移灶数目＜10个、直径＜3 cm，采取手术或者消融术治疗能够达到相似的疗效。其揭示了精准筛选患者和优化局部与全身治疗策略的重要性，为临床决策提供了更有力的证据支持。

本研究尚存在一些局限性：(1)研究检索范围局限于英文文献，未纳入中文数据库中的研究，可能存在语言偏倚；(2)某些治疗方案的样本量较小，可能影响结果的准确性；(3)因大部分研究未列出原始肿瘤部位数据，本研究没有根据患者的年龄分段、功能状态评分及原始肿瘤位置进行亚组分析；(4)本研究对纳入研究中使用贝伐珠单抗患者基因检测结果没有要求，这可能会增加纳入研究的异质性；(5)部分治疗方案缺乏直接对比研究，且每种治疗方案的纳入研究数量及研究对象总数不一致。

综上所述，在转移性结直肠癌的一线治疗中，FOLFOX/FOLFIRI联合靶向治疗作为首选推荐，化疗联合靶向和免疫治疗不能取代传统化疗联合靶向治疗方案。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] BEKAII-SAAB T. A decade of progress: advances in the third-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer[J]. Am J Manag Care, 2024, 30(Suppl. 2): S23-S30.

[3] CHOUCAIR K, RADFORD M, BANSAL A, et al. Advances in immune therapies for the treatment of microsatellite instability-high/deficient mismatch repair metastatic colorectal cancer: review[J]. Int J Oncol, 2021, 59(3): 74.

[4] BUCCHERI G, FERRIGNO D, TAMBURINI M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution[J]. Eur J Cancer, 1996, 32A(7): 1135-1141.

[5] National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0[EB/OL]. (2017-11-27) [2024-01-30]. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.

[6] HIGGINS J P T, ALTMAN D G, GØTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. BMJ, 2011, 343: d5928.

[7] BOKEMEYER C, BONDARENKO I, HARTMANN J T, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study[J]. Ann Oncol, 2011, 22(7): 1535-1546.

[8] CARRATO A, ABAD A, MASSUTI B, et al. First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: a randomised, phase Ⅱ trial (PLANET-TTD)[J]. Eur J Cancer, 2017, 81: 191-202.

[9] 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.

[10] DOUILLARD J Y, SIENA S, CASSIDY J, et al. Final results from PRIME: randomized phase Ⅲ study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer[J]. Ann Oncol, 2014, 25(7): 1346-1355.

[11] GRUENBERGER T, BRIDGEWATER J, CHAU I, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase Ⅱ trial[J]. Ann Oncol, 2015, 26(4): 702-708.

[12] GUAN Z Z, XU J M, LUO R C, 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(10): 682-689.

[13] HEINEMANN V, VON WEIKERSTHAL L F, DECKER T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(10): 1065-1075.

[14] 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.

[15] HURWITZ H I, FEHRENBACHER L, HAINSWORTH J D, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(15): 3502-3508.

[16] HURWITZ H I, TAN B R, REEVES J A, et al. Phase Ⅱ randomized trial of sequential or concurrent FOLFOXIRI-bevacizumab versus FOLFOX-bevacizumab for metastatic colorectal cancer (STEAM)[J]. Oncologist, 2019, 24(7): 921-932.

[17] OCVIRK J, BRODOWICZ T, WRBA F, et al. Cetuximab plus FOLFOX6 or FOLFIRI in metastatic colorectal cancer: CECOG trial[J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(25): 3133-3143.

[18] SCHWARTZBERG L S, RIVERA F, KARTHAUS M, et al. PEAK: a randomized, multicenter phase Ⅱ study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2014, 32(21): 2240-2247.

[19] TVEIT K M, GUREN T, GLIMELIUS B, et al. Phase Ⅲ trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-Ⅶ study[J]. J Clin Oncol, 2012, 30(15): 1755-1762.

[20] VAN CUTSEM E, KÖHNE C H, LÁNG I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(15): 2011-2019.

[21] ANTONIOTTI C, BORELLI B, ROSSINI D, et al. AtezoTRIBE: a randomised phase Ⅱ study of FOLFOXIRI plus bevacizumab alone or in combination with atezolizumab as initial therapy for patients with unresectable metastatic colorectal cancer[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 683.

[22] ARANDA E, VIÉITEZ J M, GÓMEZ-ESPAÑA A, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFOX plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer and ⩾3 circulating tumour cells: the randomised phase Ⅲ VISNÚ-1 trial[J]. ESMO Open, 2020, 5(6): e000944.

[23] HEINEMANN V, VON WEIKERSTHAL L F, DECKER T, et al. FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab for advanced colorectal cancer: final survival and per-protocol analysis of FIRE-3, a randomised clinical trial[J]. Br J Cancer, 2021, 124(3): 587-594.

[24] LENZ H J, PARIKH A, SPIGEL D R, et al. Modified FOLFOX6 plus bevacizumab with and without nivolumab for first-line treatment of metastatic colorectal cancer: phase 2 results from the CheckMate 9X8 randomized clinical trial[J]. J Immunother Cancer, 2024, 12(3): e008409.

[25] MAIELLO E, DI MAGGIO G, CORDIO S, et al. Bevacizumab in combination with either FOLFOX-4 or XELOX-2 in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: a multicenter randomized phase Ⅱ trial of the Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale (GOIM 2802) [J]. Clin Colorectal Cancer, 2020, 19(2): 109-115.

[26] MODEST D P, MARTENS U M, RIERA-KNORRENSCHILD J, et al. FOLFOXIRI plus panitumumab as first-line treatment of RAS wild-type metastatic colorectal cancer: the randomized, open-label, phase Ⅱ VOLFI study (AIO KRK0109)[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(35): 3401-3411.

[27] OKI E, EMI Y, YAMANAKA T, et al. Randomised phase Ⅱ trial of mFOLFOX6 plus bevacizumab versus mFOLFOX6 plus cetuximab as first-line treatment for colorectal liver metastasis (ATOM trial)[J]. Br J Cancer, 2019, 121(3): 222-229.

[28] PARIKH A R, LEE F C, YAU L, et al. MAVERICC, a randomized, biomarker-stratified, phase Ⅱ study of mFOLFOX6-bevacizumab versus FOLFIRI-bevacizumab as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer [J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(10): 2988-2995.

[29] QIN S K, LI J, WANG L W, 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.

[30] ROSSINI D, ANTONIOTTI C, LONARDI S, et al. Upfront modified fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan plus panitumumab versus fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin plus panitumumab for patients with RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: the phase Ⅲ TRIPLETE study by GONO[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(25): 2878-2888.

[31] SCHMOLL H J, MANN J, MEINERT F, et al. Efficacy and quality of life for FOLFOX/bevacizumab +/— irinotecan in first-line metastatic colorectal cancer-final results of the AIO CHARTA trial[J]. Br J Cancer, 2024, 130(2): 233-241.

[32] SHIOZAWA M, SUNAKAWA Y, WATANABE T, et al. Modified FOLFOXIRI plus cetuximab versus bevacizumab in RAS wild-type metastatic colorectal cancer: a randomized phase Ⅱ DEEPER trial[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 10217.

[33] STINTZING S, HEINRICH K, TOUGERON D, et al. FOLFOXIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment of BRAF (V600E)-mutant metastatic colorectal cancer: the randomized phase Ⅱ FIRE-4.5 (AIO KRK0116) study[J]. J Clin Oncol, 2023, 41(25): 4143-4153.

[34] TANG W T, REN L, LIU T S, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX6 versus mFOLFOX6 alone as first-line treatment for RAS mutant unresectable colorectal liver-limited metastases: the BECOME randomized controlled trial[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(27): 3175-3184.

[35] LU H J, LIN J K, CHEN W S, et al. Primary tumor location is an important predictive factor for wild-type KRAS metastatic colon cancer treated with cetuximab as frontline bio-therapy[J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2016, 12(3): 207-215.

[36] THIBAUDIN M, FUMET J D, CHIBAUDEL B, et al. First-line durvalumab and tremelimumab with chemotherapy in RAS-mutated metastatic colorectal cancer: a phase 1b/2 trial[J]. Nat Med, 2023, 29(8): 2087-2098.

[37] DEPAUW L, TOWNSEND A, KARAPETIS C, et al. Role of locoregional therapy including liver transplantation in liver-only metastatic colorectal cancer: a review paper[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2025, 25(1): 41-53.

(收稿日期:2025-03-14 修回日期:2025-07-30)
(编辑:刘明伟)