

# 曲氟尿苷替匹嘧啶联合贝伐珠单抗治疗难治性转移性结直肠癌的疗效与安全性的meta分析

高雅媚<sup>1,2</sup>, 王斌<sup>2</sup>, 王亚梅<sup>1,2</sup>, 贾漪涛<sup>2\*</sup>

1.河北医科大学研究生学院,河北石家庄 050017

2.河北省人民医院 肿瘤三科,河北石家庄 050051

**【摘要】 目的** 系统分析曲氟尿苷替匹嘧啶(trifluridine-tipiracil/TAS-102, T)联合贝伐珠单抗(bevacizumab, B)相较于TAS-102单药在既往标准治疗失败或不耐受的难治性转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)应用中的有效性和安全性。**方法** 在PubMed、Embase和Cochrane Library中进行文献检索,检索时限为自建库至2020年7月,并对纳入的文献进行meta分析,并采用相对危险度(relative risk, RR)及风险比(hazard ratio, HR)作为合并效应量。**结果** 共纳入4篇文献,包括1项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)和3项回顾性研究,共338例患者(T+B组:163例, T组:175例)。T+B组疾病控制率( $RR=1.71, 95\% CI: 1.11\sim 2.61, P=0.01$ )、无进展生存期( $HR=0.59, 95\% CI: 0.44\sim 0.78, P=0.0002$ )、总生存期( $HR=0.58, 95\% CI: 0.43\sim 0.79, P=0.0006$ )均高于T组。在任何级别的不良事件中, T+B组中性粒细胞减少症、血小板减少症、高血压、蛋白尿的发生率均高于T组( $P<0.05$ );而两组之间的贫血、恶心、腹泻、呕吐、粒细胞减少性发热、疲乏等症状的差异均无统计学意义( $P>0.05$ ); T+B组中3级以上的中性粒细胞减少症与贫血的发生率高于T组( $P<0.05$ )。**结论** 对于难治性mCRC患者, TAS-102联合贝伐珠单抗治疗后的疾病控制率、无进展生存期及总生存期均优于TAS-102单药治疗,但中性粒细胞减少症、血小板减少症、贫血( $\geq 3$ 级)、高血压、蛋白尿发生率较高。

**【关键词】** 结直肠癌; 曲氟尿苷替匹嘧啶; 贝伐珠单抗; meta分析

## Efficacy and safety of trifluridine-tipiracil combined with bevacizumab for refractory metastatic colorectal cancer: a meta-analysis

Gao Yamei<sup>1,2</sup>, Wang Bin<sup>2</sup>, Wang Yamei<sup>1,2</sup>, Jia Yitao<sup>2\*</sup>

1. Graduate school of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, Hebei, China

2. Third Department of Oncology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei, China

**【Abstract】 Objective** To systematically analyze the efficacy and safety of trifluridine -- tipiracil/TAS-102 combined with bevacizumab (B) compared with TAS-102 alone in metastatic colorectal cancer (mCRC) with failure or intolerance to previous standard therapy. **Methods** We conducted literature search in PubMed, Embase, and Cochrane Library from the self-built database to July 2020. Meta-analysis was performed on the included literatures, and relative risk (RR) and hazard ratio (HR) were used as the combined effect size. **Results** A total of 338 patients were identified from 4 literatures, including 1 randomized controlled trial (RCT) and 3 retrospective studies. There were statistically significant differences between the TAS-102 plus bevacizumab (T+B group) and TAS-102 monotherapy (T group) in disease control rate (DCR) ( $RR=1.71, 95\% CI: 1.11\sim 2.61, P=0.01$ ), progression-free survival (PFS) ( $HR=0.59, 95\% CI: 0.44\sim 0.78, P=0.0002$ ) and overall survival (OS) ( $HR=0.58, 95\% CI: 0.43\sim 0.79, P=0.0006$ ). Among the treatment-related adverse events (AEs) of any grade, the incidence rates of neutropenia, thrombocytopenia, hypertension and proteinuria were higher in T+B group than T group ( $P<0.05$ ). However, There was no significant difference in anemia, nausea, diarrhea, vomiting, granulocytopenic fever, fatigue and other symptoms between the two groups ( $P>0.05$ ).

\*通信作者:贾漪涛,主任医师, E-mail: jiyitao99@163.com

And the incidence rates of grade  $\geq 3$  neutropenia and anemia was significantly higher in the T-B group than in T group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Treatment strategy of TAS-102 combined with bevacizumab was associated with significant better PFS rate, OS and DCR compared with TAS-102 monotherapy in patients with refractory mCRC. However, the incidence rate of neutropenia, thrombocytopenia, anemia (grade  $\geq 3$ ), hypertension, and proteinuria were higher.

**【Key words】** Colorectal neoplasms; Trifluridine-tipiracil; Bevacizumab; Meta-analysis

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是常见的消化道恶性肿瘤,在2018年全球约有80多万人死于该病<sup>[1]</sup>。大约60%的患者确诊时已处于晚期阶段,转移性结直肠癌(metastatic colorectal cancer, mCRC)患者的5年生存率不足15%<sup>[2,3]</sup>。全身应用抗肿瘤药物,包括细胞毒性药物(如氟尿嘧啶、奥沙利铂、伊立替康)和分子靶向药物(如抗血管生成抑制剂、抗表皮生长因子受体抑制剂、瑞戈非尼)已成为mCRC主要的治疗选择<sup>[4-7]</sup>。此外,药物之间的联合应用策略使mCRC患者的生存期延长了约30个月<sup>[8,9]</sup>。但是,目前仍面临耐药性或治疗后复发等问题。

TAS-102是口服且不良反应较小的新型细胞毒性抗肿瘤药物,由曲氟尿苷和盐酸替匹嘧啶组成<sup>[10,11]</sup>。TAS-102已经被批准用于治疗接受了传统化疗及既往接受过或者不适合靶向治疗(抗血管生成抑制剂、抗表皮生长因子受体抑制剂)的mCRC患者<sup>[12]</sup>。研究发现,靶向药物瑞戈非尼、氟奎替尼和TAS-102相比,三者对患者总生存期(overall survival, OS)的影响未见明显差异<sup>[13,14]</sup>。TAS-102联合贝伐珠单抗已被证明在人源结直肠癌异种移植模型中具有协同抗肿瘤作用<sup>[15]</sup>。近年来,一些临床研究观察了TAS-102和TAS-102联合贝伐珠单抗治疗难治性mCRC的疗效与安全性。然而,这些研究的结果并不具有一致性<sup>[8,16-18]</sup>。因此,我们拟通过meta分析,评估TAS-102联合贝伐珠单抗作为mCRC治疗策略的有效性和安全性。

## 1 资料和方法

**1.1 检索策略** 在PubMed、Embase和Cochrane Library英文数据库中检索检索关于难治性mCRC的治疗策略,检索时间为各数据库自建库至2020年7月,搜索策略为:(trifluridine tipiracil or trifluridine - tipiracil or TAS 102 or TAS102 or TAS-102 or Lonsurf)and (Bevacizumab or Mvasi or Bevacizumab-awwb)and colorectal。所有相关文章

的参考文献都经过仔细检查并核对,以用来补充相关文献。

**1.2 选择标准 纳入标准:**①随机对照试验或回顾性研究;②经病理证实为晚期(不能切除、转移或复发)CRC且年龄在18岁以上的患者;③至少接受过2种化疗方案,并被评估为有疾病进展的患者;④文献中至少包括1个结果,疾病控制率(disease control rate, DCR)、无进展生存期(progression-free survival, PFS)、OS和不良事件(adverse events, AEs);⑤语言限英文。

**排除标准:**未经发表的会议摘要、不能获取全文的文献、综述、病例报告、临床前研究、单臂试验、非人类研究或数据不足及非英文的研究。对于重复的文献报道,选择纳入信息最全面的一篇。

**1.3 数据提取** 2位作者根据纳入和排除标准独立筛选文献,然后从符合标准的研究中提取数据。若2位作者之间出现分歧,则通过与其他所有作者讨论和协商以达到一致结论。提取数据如下:①研究特征(第一作者姓名、出版年份、国家、研究类型);②患者特征(数量、年龄、男性比例);③化疗方案(T+B、T);④治疗结果为DCR、PFS、OS、AEs。

**1.4 文献质量评价** 采用Cochrane Collaboration偏倚风险评价工具对RCT的偏倚风险进行评估。方法包括随机序列生成、分配隐藏、盲法(研究者、受试者)、研究结局盲法评价、结局数据的完整性、选择性报道研究结果和其他偏倚,并根据上述条目,RCT被分为“高”“低”或“不清楚”的偏倚风险。对于非RCT研究,研究质量则采用纽卡斯尔-渥太华量表进行评估;得分为7~9分认为是“高质量”;4~6分之间,认为是“中等质量”;<4分,则被认为是“质量差”。

**1.5 统计学分析** 采用RevMan 5.3软件进行数据合并分析。效应量分析主要采用RR、HR及其95%CI表示。异质性检验采用统计量 $\chi^2$ 和I<sup>2</sup>,根据检验结果选取固定效应模型( $P < 50%$ ,  $P > 0.1$ )或随机效应模型( $P \geq 50%$ ,  $P \leq 0.1$ )进行分析。

## 2 结果

**2.1 文献检索** 通过数据库检索,共检索到270篇相关文献,排除重复文献,剩余247篇文献。根据标题和摘要将不符合要求的241篇文献排除,另有2篇文献因无法获取全文信息也被排除。根据纳入或排除标准,最终纳入了4项研究进行meta分析(图1)。

**2.2 纳入文献的特点及质量评价** 共纳入1项RCT

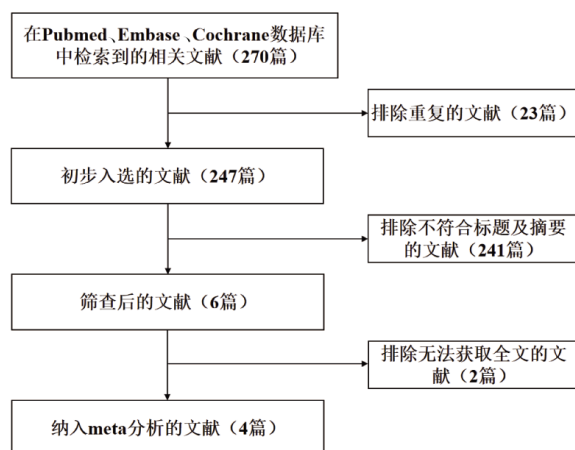


图1 纳入meta分析的文献筛选流程及结果

和3项回顾性研究。根据Cochrane Collaboration偏倚风险评估工具,该RCT被认为是“较低偏差风险”的。根据纽卡斯尔-渥太华量表,3项回顾性研究被认为是“高质量”(7~9分)的;表1列出了纳入文献的基本特征及质量评价结果。3项回顾性研究是在日本完成的,1项RCT是在丹麦完成的。对163例T+B组和175例T组的患者进行meta分析。所有试验的患者的中位年龄范围为60~69岁,T+B组和T组的男性比例分别为57.06%和58.86%,从每项研究中提取DCR、OS、PFS和AEs的研究数据。

**2.3 疾病控制率** DCR指肿瘤缩小或稳定且保持一定时间的患者的比例,包含完全缓解、部分缓解和疾病稳定的病例。共纳入4篇文献,合并计算的DCR异质性检验结果较为显著( $I^2=68%$ ,  $P=0.02$ ),故使用随机效应模型。与T组相比,T+B组可显著提高患者的DCR( $RR=1.71$ ,  $95\% CI:1.11\sim 2.61$ ,  $P=0.01$ )(图2)。

**2.4 无进展生存期** 2篇文献记录了PFS的中位数。合并计算的PFS无显著的异质性( $I^2=48%$ ,  $P=0.17$ ),故使用固定效应模型。结果显示,与T组相

表1 纳入文献研究的基本特点及质量评价

纳入文献	国家	研究类型	治疗方案	患者(例)	男/女(例)	中位年龄及范围(岁)	结局指标	Cochrane Collaboration偏倚风险评价工具(RCT)	纽卡斯尔-渥太华量表评分(回顾性研究)(分)
Kotani D <sup>[8]</sup> ,2019	日本	回顾性	T+B	60	35/25	60(23~79)	PFS、OS、	(-)	7
			B	66	42/24	65(35~80)	DCR、AE		
Fujii H <sup>[6]</sup> ,2020	日本	回顾性	T+B	21	13/8	67.0(50.0~74.0)	OS、DCR、AE	(-)	7
			B	36	16/20	67.5(59.8~71.2)			
Shibutani M <sup>[7]</sup> ,2020	日本	回顾性	T+B	36	21/15	68(44~88)	DCR、AE	(-)	7
			B	26	15/11	69(24~89)			
Pfeiffer P <sup>[8]</sup> ,2020	丹麦	随机对照	T+B	46	24/22	64(57~69)	PFS、OS、	较低偏差风险	(-)
			B	47	30/17	67(58~72)	DCR、AE		

注:T为曲氟尿苷替匹嘧啶;B为贝伐珠单抗;T+B为曲氟尿苷替匹嘧啶联合贝伐珠单抗;PFS为无进展生存期;OS为总生存期;DCR为疾病控制率;AE为不良事件;“(-)”为该评价方法不适用于此种类型的研究。

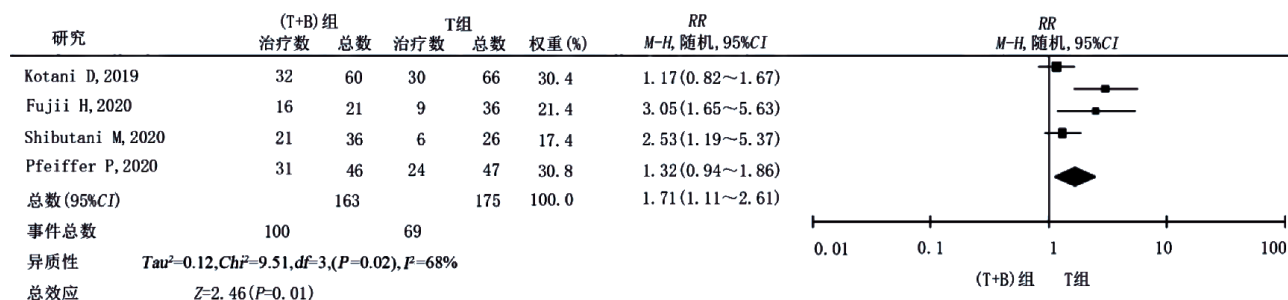


图2 图2 TAS-102联合贝伐珠单抗组和TAS-102组疾病控制率比较的森林图

注:T为TAS102,曲氟尿苷替匹嘧啶;B为贝伐珠单抗。

比,T+B组延长了患者的PFS( $HR=0.59$ , 95%CI: 0.44~0.78,  $P=0.0002$ )(图3)。

2.5 总生存期 共3篇文献记录了中位OS。纳入研究的OS无显著的异质性( $I^2=49%$ ,  $P=0.14$ ),故采用固定效应模型。结果显示,相较于T组,T+B组延长了患者的OS( $HR=0.58$ , 95%CI: 0.43~0.79,  $P=0.0006$ )(图4)。

2.6 不良事件 表2列出了任何级别、3级及3级以上AEs的meta分析结果。在任何级别的不良事件中,与T+B组相比,T组中性粒细胞减少症、血小板减少症、高血压、蛋白尿发生率较低( $P<0.05$ )。两组之间的贫血、恶心、腹泻、呕吐、粒细胞减少性发热、疲乏均无统计学意义( $P>0.05$ )。只有3项研究明确报道了3级及3级以上AEs的发生率,包括中性粒细胞减少症、血小板减少症、贫血、恶心、腹泻、呕吐、发热性中性粒细胞减少症和疲乏,其中恶心、腹泻、呕吐、发热性中性粒细胞减少症和疲乏的AEs并没有在3项研究中同时发生且发生率较低。因此,我们仅对中性粒细胞减少症、血小板减少症和贫血的发生率进行数据合并计算。结果显示,T+B组中性粒细胞减少症、贫血

发生率高于T组( $P<0.05$ ),但两组之间的血小板减少症的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

2.7 敏感性分析 从2.3的结果可以看出,合并计算的DCR异质性较大,因此对其进行敏感性分析。当剔除“Kotani D<sup>[8]</sup>,2019”后仍有明显异质性( $I^2=72%$ ,  $RR=2.05$ , 95%CI: 0.13~3.73,  $P=0.03$ ),亚组分析结果显示T组和T+B组之间差异有统计学意义( $P=0.02$ )。剔除“Shibutani M<sup>[17]</sup>,2020”后,同样存在明显的异质性( $I^2=72%$ ,  $RR=2.05$ , 95%CI: 0.13~3.73,  $P=0.03$ ),亚组分析结果显示T组和T+B组之间差异有统计学意义( $P=0.002$ )。剔除“Pfeiffer P<sup>[18]</sup>,2020”后结果为 $I^2=77%$ ,  $RR=1.99$ , 95%CI: 1.01~3.91,  $P=0.01$ ,异质性仍较高,但是两组之间差异无统计学意义( $P=0.05$ )。剔除“Fujii H<sup>[16]</sup>,2020”后无明显异质性致( $I^2=41%$ ,  $RR=1.39$ , 95%CI: 1.10~1.77,  $P=0.18$ ),亚组分析结果显示,T组和T+B组之间差异有统计学意义( $P=0.007$ )(图5)。此外漏斗图也提示剔除“Fujii H<sup>[16]</sup>,2020”后无明显发表偏倚(图6)。因此,敏感性分析结果显示“Fujii H<sup>[16]</sup>,2020”是合并计算的DCR后具有较高异质性的来源,说明结果并不十分稳定。

表2 T+B组和T组间不良事件(AEs)发生情况的比较

不良事件类别	纳入研究数量	样本量(例) (T+B/T)	HR (%)	95%CI	P值	异质性检验		
						$\chi^2$	$I^2$ (%)	P值
中性粒细胞减少症(任一等级)	4	338(115/105)	1.18	1.01~1.37	0.040	0.03	56	0.08
中性粒细胞减少症( $\geq 3$ 级)	4	338(86/61)	1.52	1.18~1.94	<0.01	2.54	0	0.47
血小板减少症(任一等级)	4	338(56/40)	1.50	1.06~2.12	0.020	4.20	29	0.24
血小板减少症( $\geq 3$ 级)	3	338(6/2)	2.20	0.56~8.72	0.260	0.86	0	0.65
贫血(任一等级)	4	338(109/122)	0.96	0.83~1.11	0.580	0.23	0	0.97
贫血( $\geq 3$ 级)	3	338(15/29)	0.50	0.28~0.89	0.020	1.68	0	0.43
恶心(任一等级)	4	338(53/67)	1.07	0.78~1.47	0.660	1.44	0	0.70
腹泻(任一等级)	4	338(27/31)	0.94	0.58~1.50	0.780	4.49	33	0.21
呕吐(任一等级)	4	338(26/25)	1.07	0.78~1.47	0.660	0.92	0	0.82
发热性中性粒细胞减少症(任一等级)	3	281(5/8)	0.61	0.21~1.82	0.380	3.05	34	0.22
疲乏(任一等级)	3	281(85/76)	1.09	0.89~1.34	0.380	2.23	10	0.33
高血压(任一等级)	2	183(28/11)	3.21	1.70~6.04	<0.01	2.11	53	0.15
蛋白尿(任一等级)	2	183(31/14)	2.79	1.59~4.88	<0.01	0.38	0	0.54

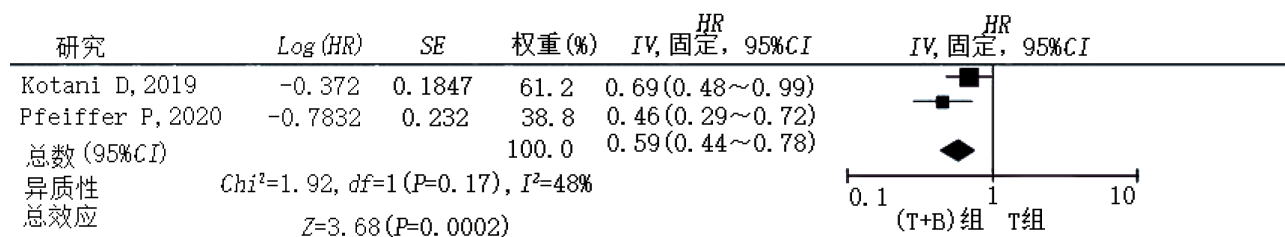


图3 TAS-102联合贝伐珠单抗组和TAS-102组无进展生存期比较的森林图

注:T为TAS102,曲氟尿苷替匹嘧啶;B为贝伐珠单抗。

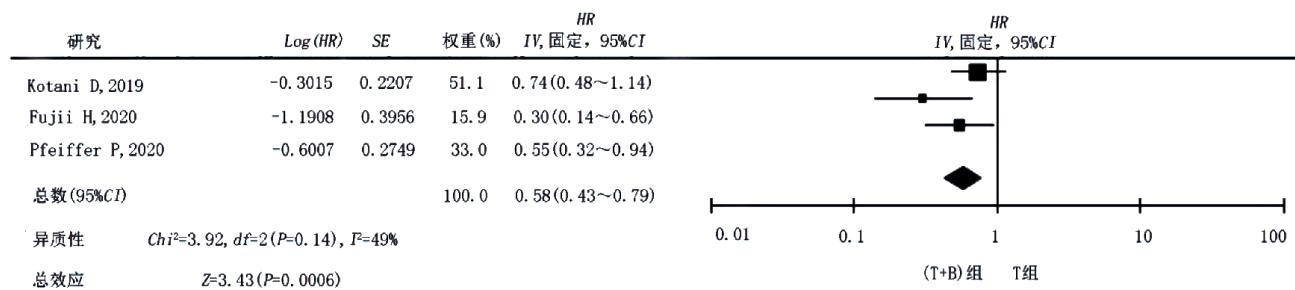


图4 TAS-102联合贝伐珠单抗组和TAS-102组总生存期比较的森林图。

注:T为TAS102,曲氟尿苷替匹嘧啶;B为贝伐珠单抗。

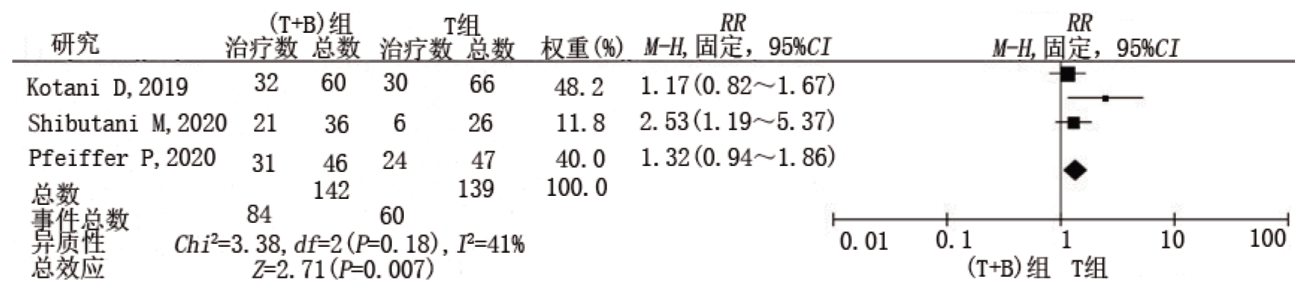


图5 TAS-102联合贝伐珠单抗组和TAS-102组疾病控制率比较的森林图

注:T为TAS102,曲氟尿苷替匹嘧啶;B为贝伐珠单抗。

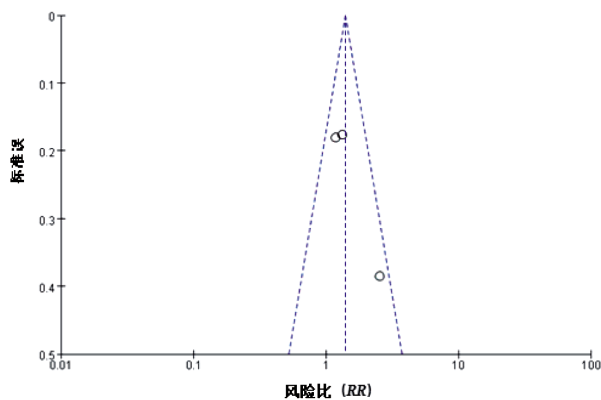


图6 漏斗图:发表偏移分析

### 3 讨论

CRC是世界上第三大常见癌症,30%~50%的原发性结肠癌患者会出现复发和转移<sup>[1, 19, 20]</sup>。贝伐珠单抗是一种重组人源化单克隆抗体,通过抑制血管内皮生长因子阻碍血管生成、改善血管通透性,以及可以增加肿瘤细胞对化疗药物的摄取等达到抗肿瘤的目的<sup>[21, 22]</sup>。2004年,贝伐珠单抗成为用于mCRC患者治疗的第一个靶向药物,目前仍在mCRC中广泛地应用<sup>[23]</sup>。研究表明,贝伐珠单抗与化疗联合具有更强的抗肿瘤效果,可进一步延长患者的OS和PFS<sup>[24]</sup>。近年来,TAS-102作为一

种新型化疗药物应用于难治性mCRC患者的治疗已经获得多个国家的批准<sup>[25, 26]</sup>。多项研究显示,与安慰剂组相比,TAS-102可延长CRC患者的中位OS和PFS<sup>[27-29]</sup>。因此,TAS-102联合贝伐珠单抗治疗CRC的疗效受到越来越多的关注。目前,已有多项研究对曲氟尿苷替匹嘧啶单药及其与贝伐珠单抗联合治疗晚期结直肠癌疗效和安全性进行了比较和评估,并未得出一致的结论<sup>[8, 16-18]</sup>。本研究旨在对这些研究结果进行meta分析,为结直肠癌新的治疗策略提供一定的理论依据。

我们对文献进行详细检索后,共纳入4篇文献,分析评价了TAS-102联合贝伐珠单抗方案和TAS-102单药方案治疗难治性mCRC的有效性和安全性。结果发现,与TAS-102单药相比,TAS-102联合贝伐珠单抗可显著改善患者的DCR、PFS、OS。这一结果表明TAS-102联合贝伐珠单抗有可能成为难治性mCRC的一种潜在治疗策略。此外,贝伐珠单抗在CRC的一线 and 二线治疗过程中可以长期使用,即一线使用贝伐珠单抗治疗CRC进展后,二线仍可继续将贝伐珠单抗与化疗药物联合应用进行跨线治疗。研究显示,不管患者是否接受过贝伐珠单抗的前线治疗,继续使用贝伐珠单抗仍可以提高TAS-102治疗难治性mCRC的疗



效<sup>[8]</sup>。因此,TAS-102与贝伐珠单抗联合使用治疗难治性mCRC并不会受到贝伐珠单抗使用史的影响。

在T+B组中出现的任何级别AEs中,中性粒细胞减少症、血小板减少症、高血压、蛋白尿发生率均高于T组;在3级及3级以上AEs中,T+B组中性粒细胞减少症、贫血高于T组,但两组之间的小血小板差异无统计学意义( $P>0.05$ )。因此,对于可能长期需要TAS-102联合贝伐珠单抗治疗的难治性mCRC患者,需高度警惕中性粒细胞减少症、贫血等AEs的发生,并根据病情进行适当的剂量调整及对症治疗。此外,合并计算后的DCR存在明显的异质性,敏感性分析发现“Fuji H<sup>[16]</sup>,2020”是异质性的来源,排除试验的研究设计,纳入患者的基线特征等干扰因素,进一步分析发现其是异质性来源的原因可能与其样本量较少有关。

本研究中纳入的患者在性别、年龄、治疗方案、结局指标等方面均具有基线可比性,除了DCR具有较高异质性,PFS、OS均不具有异质性,因此具有较高的可信度。但是,本研究也存在一些不足之处。首先,TAS-102上市时间较短,本研究中仅纳入了4篇文献,只有1项RCT,存在不可避免的偏倚风险。其次,患者样本量较少,不能充分证明TAS-102联合贝伐珠单抗在难治性mCRC中的疗效和安全性。最后,4项研究分别是在日本和荷兰进行的,尚不能完全适用于全球难治性mCRC患者。

综上所述,TAS-102联合贝伐珠单抗在难治性mCRC中的疗效和安全性优于TAS-102。虽然联合用药的AEs的发生率较高,但这些AEs在mCRC治疗过程中是比较常见的,可以通过适当的剂量调整及对症治疗解决。因此,TAS-102联合贝伐珠单抗有望成为难治性mCRC的候选方案,由于目前仍缺乏足够的证据,其可行性需要更多并且样本量更大的高质量RCT验证。

#### 参考文献

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, SIEGEL RL, TORRE LA, JEMAL A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[2] MA J, YANG QL, LING Y. Rechallenge and maintenance therapy using cetuximab and chemotherapy administered to a

patient with metastatic colorectal cancer [J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 132.

[3] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.

[4] VAN CUTSEM E, TWELVES C, CASSIDY J, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study [J]. J Clin Oncol, 2001, 19(21): 4097-4106.

[5] 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.

[6] DELASOIE J, PAVIC A, VOUTIER N, et al. Identification of novel potent and non-toxic anticancer, anti-angiogenic and antimetastatic rhenium complexes against colorectal carcinoma [J]. Eur J Med Chem, 2020, 204: 112583.

[7] DE FALCO V, NAPOLITANO S, ROSELLÓ S, et al. How we treat metastatic colorectal cancer [J]. ESMO Open, 2020, 4 (Suppl 2): e000813.

[8] KOTANI D, KUBOKI Y, HORASAWA S, et al. Retrospective cohort study of trifluridine/tipiracil (TAS-102) plus bevacizumab versus trifluridine/tipiracil monotherapy for metastatic colorectal cancer [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 1253.

[9] VAN CUTSEM E, CERVANTES A, ADAM R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer [J]. Ann Oncol, 2016, 27(8): 1386-1422.

[10] ANDERSEN SE, ANDERSEN IB, JENSEN BV, PFEIFFER P, OTA T, LARSEN JS. A systematic review of observational studies of trifluridine/tipiracil (TAS-102) for metastatic colorectal cancer [J]. Acta Oncol, 2019, 58(8): 1149-1157.

[11] PEETERS M, CERVANTES A, MORENO VERA S, TAIEB J. Trifluridine/tipiracil: an emerging strategy for the management of gastrointestinal cancers [J]. Future Oncol, 2018, 14(16): 1629-1645.

[12] WALLANDER M, ROLANDER B, VALL-LUNDQVIST E, ELANDER NO. Real world aspects of palliative trifluridine plus tiperacil (TAS-102) in refractory metastatic colorectal cancer [J]. J Gastrointest Oncol, 2020, 11(4): 616-625.

[13] CHEN J, WANG J, LIN H, PENG Y. Comparison of Regorafenib, Fruquintinib, and TAS-102 in Previously Treated Patients with Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Five Clinical Trials [J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 9179-9191.

[14] SU GL, WANG YY, WANG JC, LIU H. A meta-analysis comparing regorafenib with TAS-102 for treating refractory metastatic colorectal cancer [J]. J Int Med Res, 2020, 48(7): 300060520926408.

- [15] TSUKIHARA H, NAKAGAWA F, SAKAMOTO K, et al. Efficacy of combination chemotherapy using a novel oral chemotherapeutic agent, TAS-102, together with bevacizumab, cetuximab, or panitumumab on human colorectal cancer xenografts [J]. *Oncol Rep*, 2015, 33(5): 2135-2142.
- [16] FUJII H, MATSUHASHI N, KITAHORA M, et al. Bevacizumab in Combination with TAS-102 Improves Clinical Outcomes in Patients with Refractory Metastatic Colorectal Cancer: A Retrospective Study [J]. *Oncologist*, 2020, 25(3): e469-e476.
- [17] SHIBUTANI M, NAGAHARA H, FUKUOKA T, et al. Combining Bevacizumab With Trifluridine/Thymidine Phosphorylase Inhibitor Improves the Survival Outcomes Regardless of the Usage History of Bevacizumab in Front-line Treatment of Patients With Metastatic Colorectal Cancer [J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(7): 4157-4163.
- [18] PFEIFFER P, YILMAZ M, MÜLLER S, et al. TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(3): 412-420.
- [19] LI ZN, ZHAO L, YU LF, WEI MJ. BRAF and KRAS mutations in metastatic colorectal cancer: future perspectives for personalized therapy [J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2020. 8(3): 192-205.
- [20] YOUNG GP, PEDERSEN SK, MANSFIELD S, et al. A cross-sectional study comparing a blood test for methylated BCAT1 and IKZF1 tumor-derived DNA with CEA for detection of recurrent colorectal cancer [J]. *Cancer Med*, 2016, 5(10): 2763-2772.
- [21] PRESTA LG, CHEN H, O'CONNOR SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders [J]. *Cancer Res*, 1997, 57(20): 4593-4599.
- [22] LIU H, MA Y, XU HC, HUANG LY, ZHAI LY, ZHANG XR. Updates on the Management of Ocular Vasculopathies with VEGF Inhibitor Conbercept [J]. *Curr Eye Res*, 2020 : 1-10.
- [23] BONG JW, LEE JL, KIM CW, et al. Risk Factors and Adequate Management for Complications of Bevacizumab Treatment Requiring Surgical Intervention in Patients With Metastatic Colorectal Cancer [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2018, 17(4): e639-e645.
- [24] XIE YH, CHEN YX, FANG JY. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 22.
- [25] VAN CUTSEM E, DANIELEWICZ I, SAUNDERS MP, et al. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab in patients with untreated metastatic colorectal cancer ineligible for intensive therapy: the randomized TASCO1 study [J]. *Ann Oncol*, 2020, 31(9): 1160-1168.
- [26] MASUISHI T, TANIGUCHI H, KAWAKAMI T, et al. Impact of tumour growth rate during preceding treatment on tumour response to regorafenib or trifluridine/tipiracil in refractory metastatic colorectal cancer [J]. *ESMO Open*, 2019, 4(6).
- [27] LONGO-MUÑOZ F, ARGILES G, TABERNERO J, et al. Efficacy of trifluridine and tipiracil (TAS-102) versus placebo, with supportive care, in a randomized, controlled trial of patients with metastatic colorectal cancer from Spain: results of a subgroup analysis of the phase 3 RECURSE trial [J]. *Clin Transl Oncol*, 2017, 19(2): 227-235.
- [28] 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.
- [29] YOSHIDA Y, YAMADA T, MATSUOKA H, et al. A Trial Protocol of Biweekly TAS-102 and Bevacizumab as Third-Line Chemotherapy for Advanced/Recurrent Colorectal Cancer: A Phase II Multicenter Clinical Trial (The TAS-CC4 Study) [J]. *J Anus Rectum Colon*, 2019, 3(3): 136-141.