

## 化疗再挑战/再引入在转移性结直肠癌 三线治疗中的应用现状及展望

车 婕<sup>1</sup>, 黄 莉<sup>2</sup>

(1. 赣南医科大学第一临床医学院; 2. 赣南医科大学第一附属医院, 江西 赣州 341000)

**摘要:** 转移性结直肠癌(Metastatic colorectal cancer, mCRC)患者在一线、二线治疗失败后, 三线可选方案匮乏。目前标准三线治疗药物包括瑞戈非尼、氟尿苷/替吡嘧啶及呋喹替尼等, 但其中位无进展生存期均不足4个月, 客观缓解率低于5%, 临床获益有限。化疗再挑战/再引入通过重新启用既往奥沙利铂或伊立替康为基础的方案, 为三线治疗提供潜在选择。本文分析了化疗再挑战/再引入的临床研究现状及影响疗效的因素、安全性等。多项研究表明, 化疗再挑战/再引入在mCRC三线治疗中具有一定的疗效, 尤其是对于既往化疗反应较好的患者。当治疗间隔期大于6个月时, 患者可获得更好的治疗效果。化疗再挑战/再引入的安全性问题需密切监测和管理, 在疗效和不良反应之间达到最佳平衡点。化疗再挑战/再引入为mCRC三线治疗提供了新选择。临床应用中需综合考虑患者个体特征、既往治疗反应及潜在不良反应, 制定个体化治疗方案。未来还需更多前瞻性、大样本研究进一步验证其疗效和安全性。

**关键词:** 化疗再挑战/再引入; 转移性结直肠癌; 三线治疗; 抗肿瘤药物; 治疗结果

**中图分类号:** R735.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 2097-7174(2026)03-0283-08

**DOI:** 10.3969/j.issn.2097-7174.2026.03.014

## Application and prospects of chemotherapy rechallenge/reintroduction in third-line treatment for metastatic colorectal cancer

CHE Jie<sup>1</sup>, HUANG Li<sup>2</sup>

(1. The First Clinical Medical School of Gannan Medical University; 2. The First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou, Jiangxi 341000)

**Abstract:** Patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) have limited options for third-line therapy after failure of first- and second-line treatments. The median progression-free survival for regorafenib, trifluridine/tipiracil, and fruquintinib is less than 4 months, with objective response rates below 5%, indicating limited clinical benefit. Chemotherapy re-challenge/re-introduction offers a potential third-line treatment option by reactivating prior oxaliplatin- or irinotecan-based regimens. This article systematically reviews the relevant literature and analyzes the current status of clinical studies on chemotherapy rechallenge/reintroduction and the factors affecting efficacy and safety. A number of studies have shown that chemotherapy rechallenge/reintroduction has a certain effect in the third-line treatment of mCRC, especially for patients with good response to previous chemotherapy. When the treatment interval is greater than 6 months, patients may achieve better therapeutic effects. The safety of chemotherapy rechallenge/reintroduction needs to be closely monitored and managed to achieve the best balance between efficacy and adverse reactions. Chemotherapy re-challenge/re-introduction provides a new option for third-line treatment of mCRC. In clinical application, it is necessary to comprehensively consider the individual characteristics of patients, previous treatment reactions and potential adverse reactions, and formulate individualized treatment plans. In the future, more prospective and large sample studies are needed to further verify its efficacy and safety.

**Key words:** Chemotherapy rechallenge/reintroduction; Metastatic colorectal cancer; Third-line treatment; Antineoplastic agents; Treatment outcome

结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)是常见的消化系统恶性肿瘤之一,是50岁以下成年男性癌症死亡的主要原因,也是女性癌症死亡的第二大原因<sup>[1]</sup>。绝大部分CRC患者就诊时就被确诊为转移性结直肠癌(Metastatic colorectal cancer, mCRC)。

以奥沙利铂或伊立替康为基础的治疗方案是mCRC的一线、二线治疗的主要方式<sup>[2-3]</sup>,联合靶向药物等可更好获益<sup>[4]</sup>,但耐药性导致肿瘤进展不可避免。目前推荐的mCRC标准三线治疗是使用瑞戈非尼、氟尿苷/替吡嘧啶(Trifluridine/Tipyracil, TAS-102)与呋喹替尼靶向治疗,但疗效有限且需权衡其毒副作用<sup>[5-8]</sup>。化疗再挑战是指患者因耐药性在初次化疗失败或缓解后复发的情况下,对患者重新使用之前使用过且有效的化疗药物的策略。化疗再引入是指患者使用有效的化疗方案后,因为其他非耐药性原因而暂停治疗后再次使用之前治疗有效的化疗方案<sup>[9]</sup>。一项加拿大的真实世界研究提示绝大多数mCRC患者在三线治疗中采用化疗,其中就包括重新启用之前使用过且有效的化疗药物<sup>[10]</sup>。美国国家综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)及欧洲肿瘤内科学会(European Society for Medical Oncology, ESMO)的最新指南均指出,对于因疾病进展以外原因而中断治疗的mCRC患者,后续进展时可考虑再引入原方案<sup>[11-12]</sup>。然而,现有指南仅简要提及该策略可作为二线治疗后的选择,至于采用化疗再挑战/再引入还是瑞戈非尼等作为三线治疗的方案,目前尚无定论<sup>[9]</sup>。基于此,本综述梳理了化疗再挑战/再引入目前临床研究现状、影响疗效的因素以及安全性,对比了化疗再挑战/再引入与其他三线治疗方案的优劣,并总结了优势人群特征。

## 1 化疗再挑战/再引入的临床研究现状

1.1 不同化疗药物再挑战/再引入 现有研究主要集中在奥沙利铂、伊立替康的单药或联合方案再挑战的应用与疗效评估。

1.1.1 奥沙利铂或伊立替康再挑战 奥沙利铂或伊立替康再挑战/再引入治疗在mCRC中显示出一定临床价值,可使部分患者获益,但疗效受治疗线数、前线治疗PFS及药物暴露史等因素影响。

Amatu A等<sup>[13]</sup>对119例接受了奥沙利铂再挑战/再引入治疗的mCRC患者进行了回顾性分析。结果显示,奥沙利铂再挑战/再引入的ORR为21.6%,

DCR为57.8%。中位PFS时间为5.1个月,若在三线或更后线治疗中再使用奥沙利铂,中位PFS则缩短至4.0个月。这表明患者接受干预次数越多,疗效越差。不过该研究并未分别分析再挑战与再引入的疗效。Kim J J等<sup>[14]</sup>回顾了奥沙利铂再挑战治疗病例,结果提示ORR为30.9%,DCR为68.2%,PFS为5.9个月,OS为18.8个月,前线PFS>12个月者OS显著延长至21.7个月( $P=0.001$ ),且既往未用伊立替康者OS更优(25.8个月 *vs* 15.3个月,  $P=0.001$ )。这提示“缓解长、未暴露”人群更适合奥沙利铂再挑战。Ishikawa M等<sup>[15]</sup>研究评估了奥沙利铂或伊立替康再挑战治疗的疗效,尽管三线化疗再挑战的ORR为0%,但DCR达到了60%,且观察到40%患者肿瘤体积有所减小。87%患者再挑战治疗期间肿瘤生长率较之前化疗期间更慢,43.3%患者出现肿瘤缩小,提示无客观缓解仍可显著延缓肿瘤进展。一项真实世界研究同样评估了奥沙利铂和伊立替康在三线治疗中再挑战,2药间疗效差异无统计学意义。前线PFS≥12个月者三线化疗再挑战PFS显著延长(5.2个月 *vs* 3.0个月,  $P=0.030$ ),且为独立预后因素<sup>[16]</sup>。一项土耳其的研究也发现前线治疗累积PFS≥12个月是影响再挑战治疗PFS和OS的独立预后因素( $P=0.007$ ,  $P=0.004$ ),可从化疗再挑战中获益<sup>[17]</sup>。Chambers A E等<sup>[18]</sup>回顾了51例患者67次再挑战,结果提示总体临床获益率(Clinical benefit rate, CBR)为70.7%,首次再挑战的CBR为75.5%,而多次接受再挑战的CBR为61.5%。总体中位进展时间(Time to progression, TTP)为6.0个月,与Costa T等<sup>[19]</sup>研究中位TTF(6.04个月)相似。首次再挑战达部分缓解(Partial remission, PR)患者TTP显著长于疾病稳定(Stable disease, SD)患者(279.11 d *vs* 157.91 d,  $P=0.003$ ),提示早期客观缓解可预测持久临床获益。

1.1.2 奥沙利铂联合伊立替康化疗方案的再挑战/再引入 相较于单药再挑战,以奥沙利铂联合伊立替康为基础的三药化疗方案(如FOLFIRINOX、FOLFOXIRI)显示出更高的ORR。一项纳入21例患者的研究<sup>[20]</sup>评估了FOLFIRINOX和FOLFOXIRI方案作为再挑战治疗的疗效和耐受性,其中14例(66.6%)为KRAS野生型,结果显示,ORR为38%,CBR为62%,包括1例完全缓解、7例部分缓解和5例疾病稳定;中位疾病进展时间为4.0个月,OS为8.6个月,其中KRAS野生型患者的OS优于突变型

(9.3 个月 *vs* 6.3 个月)。这表明 FOLFIRINOX 和 FOLFOXIRI 这类联合化疗方案在 mCRC 再挑战治疗中具有显著疗效,尤其在 KRAS 野生型患者中表现更佳,提示在选择再挑战治疗时应综合考虑患者的分子标志物状态<sup>[20]</sup>。

## 1.2 化疗再挑战/再引入与标准三线治疗的比较

转移性结直肠癌一线及二线治疗失败后,目前国际指南(NCCN、ESMO)均推荐瑞戈非尼、TAS-102 以及呋喹替尼等作为标准三线治疗方案。瑞戈非尼是一种多靶点酪氨酸激酶抑制剂,可抑制多条血管生成及肿瘤生长相关信号通路。其在 Dane F 等<sup>[21]</sup> 研究中显示瑞戈非尼可改善经过多线治疗后的 mCRC 患者 OS,但获益有限,且手足综合征、疲劳、高血压等毒性较常见。TAS-102 是一种由曲氟尿苷与替匹嘧啶组成的口服复方核苷类抗肿瘤药物,其中的三氟尿可掺入肿瘤细胞 DNA 中导致链终止,可改善 OS 与 PFS。呋喹替尼是一种 VEGFR1-3 抑制剂,FRESCO 与 FRESCO-2 研究中均证实其可延长生存期,但总体耐受性较好<sup>[18,22]</sup>。在此背景下,化疗再挑战/再引入作为一种重新启用既往有效化疗药物的策略受到重视。

### 1.2.1 化疗再挑战/再引入与瑞戈非尼的对比

Taşçı E Ş 等<sup>[23]</sup> 进行的一项多中心回顾研究( $n=394$ )显示,相较于瑞戈非尼,虽然其 PFS 与基于 5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil, 5-FU)的再挑战治疗相当,但中位 OS 更长(11.99 个月 *vs* 8.08 个月,  $P<0.001$ ), DCR 更高(77% *vs* 49.5%,  $P<0.001$ )。多因素分析结果显示,性别、对前线治疗的反应是三线治疗后 PFS 的独立预测因素;再挑战治疗、女性及对前两线治疗有效为 OS 独立获益因素,提示既往疾病控制良好者优选 5-FU 再挑战。另一项回顾性研究( $n=104$ ) 结果显示,化疗再挑战组患者较瑞戈非尼组显著延长患者中位 OS(12.0 个月 *vs* 6.6 个月,  $P<0.001$ )和 PFS(9.16 个月 *vs* 3.41 个月,  $P<0.001$ ), DCR 亦更高(58.1% *vs* 37.0%,  $P=0.04$ );亚组分析提示前线疾病控制良好者获益最大<sup>[24]</sup>。一项小规模回顾性研究显示,尽管再挑战化疗组在 OS 与 PFS 数值上优于瑞戈非尼组,且无治疗间歇期(Treatment-free interval, TFI)  $\geq 6$  个月的患者获益趋势更明显,但差异无统计学意义。这可能与样本量有限有关,提示该趋势仍需扩大样本量进一步验证<sup>[25]</sup>。

### 1.2.2 化疗再挑战/再引入与包含 TAS-102 的方案对比

与 TAS-102 或瑞戈非尼相比,再挑战/再引入

可显著延长患者中位 OS 并提高 ORR。Calegari M A 等<sup>[26]</sup> 多中心回顾性研究(230 例患者,341 次三线治疗)结果显示,化疗再挑战/再引入组(133 例)较瑞戈非尼/TAS-102 组(208 例)显著延长患者中位 OS(18.5 个月 *vs* 6.5 个月,  $P<0.0001$ )和 PFS(6.1 个月 *vs* 3.5 个月,  $P<0.0001$ ), ORR(28.6% *vs* 1.4%)和 DCR(57.9% *vs* 19.2%)亦显著更优。倾向评分调整后生存获益持续存在,验证数据集结果一致。多变量分析证实治疗类型、美国东部肿瘤协作组体能状态评分、治疗线数及转移灶数量为 OS 独立影响因素。尽管未区分再挑战与再引入,该研究支持了化疗再挑战较瑞戈非尼/TAS-102 更具生存优势。另一项研究(化疗再挑战/再引入组 29 例, TAS-102 或瑞戈非尼组 103 例)结果显示,化疗再挑战/再引入组 OS 显著更长(21.2 个月 *vs* 12.6 个月,  $P=0.006$ )<sup>[27]</sup>。此外,化疗再挑战/再引入组的 PR 亦更高(20% *vs* 3%)。多因素分析显示化疗再挑战/再引入作为三线治疗、局部肿瘤以及 ECOG PS 为 0~1 是 OS 的独立有利预后因素。不过该研究也未将化疗再挑战/再引入组与接受 TAS-102 或瑞戈非尼组分别进行比较,这可能会在一定程度上混淆研究结果,无法确切反映出每种治疗方案的实际疗效及与化疗再挑战的疗效差异<sup>[27]</sup>。

### 1.2.3 化疗再挑战与其他酪氨酸激酶抑制剂(Tyrosine kinase inhibitor, TKI)的对比

Liu C 等<sup>[28]</sup> 一项最新回顾性研究中,比较了化疗再挑战与 TKI 在 mCRC 三线治疗中的疗效。通过 1:1 倾向评分匹配后,化疗再挑战组与 TKI 组分别为 34 例患者,其中 29 例患者接受了呋喹替尼作为三线治疗,另 5 例患者接受了瑞戈非尼治疗。研究结果显示,化疗再挑战组患者的中位 OS 显著优于 TKI 组(13.2 个月 *vs* 7.7 个月,  $HR=0.47$ ,  $P=0.013$ ),在中位 PFS 方面亦如此(5.0 个月 *vs* 3.4 个月,  $HR=0.54$ ,  $P=0.019$ )。进一步完善预后因素分析发现, ECOG 评分为 0~1 和化疗再挑战是 OS 的独立保护因素,而 PG-SGA 评分为 0~3、前线治疗的 PFS 和化疗再挑战是 PFS 的独立保护因素。亚组分析显示治疗结局存在显著的组间差异,对于经前线治疗后达到 PR/SD 的患者,化疗再挑战在 OS 和 PFS 方面获益显著。该研究还发现经前线治疗后 PFS  $>18$  个月与更好的 DCR 相关( $P<0.05$ ),化疗再挑战可能是更优的选择。

## 1.3 临床挑战与应对策略

目前,化疗再挑战/再引入策略的具体生物学机制尚不完全明确。有

研究<sup>[29]</sup>认为,其有效性可能源于对敏感肿瘤细胞亚群的选择性清除,这与肿瘤的异质性密切相关。此外,间歇性治疗可能诱导肿瘤细胞发生表观遗传变化,从而延迟获得性耐药的出现<sup>[30]</sup>。尽管化疗再挑战/再引入在 mCRC 的三线治疗中体现出一定的疗效和优势,但仍有部分患者未能从中获益。一方面,涉及肿瘤细胞的耐药机制,例如 ABC 转运蛋白家族与化疗耐药性密切相关<sup>[31]</sup>。其中 ABCB1/MDR1 在 CRC 中高表达,肿瘤细胞可通过上调 MDR1 药物外排泵激活获得性耐药机制,从而增强药物清除。另一方面,肿瘤微环境的动态重塑在其中也扮演着关键角色——肿瘤相关成纤维细胞可通过分泌包括 IL-6 在内多种细胞因子,激活肿瘤细胞内的 PI3K/AKT、JAK2/STAT3 等信号通路,从而帮助肿瘤细胞抵御化疗攻击<sup>[32]</sup>。除此之外,患者经前线化疗后体能状态下降、慢性炎症等情况导致再挑

战/再引入药物减量,从而影响整体疗效。当再挑战治疗失败后,后续治疗应基于分子分型、耐药机制、患者状态等制定个体化方案。对于 RAS/BRAF 野生型患者,可考虑使用抗 EGFR 单抗(如西妥昔单抗)联合伊立替康等;若为 RAS 突变型患者,则优先选择瑞戈非尼、呋喹替尼等多靶点 TKI;对于微卫星高度不稳定/错配修复缺陷患者,PD-1/PD-L1 抑制剂单药或联合 CTLA-4 抑制剂更合适;局部治疗(如肝转移灶消融、放疗)可用于伴有寡转移的患者。

## 2 化疗再挑战/再引入疗效的影响因素

研究发现,化疗再挑战/再引入的疗效受多重因素调控,包括患者的基因状态、既往化疗疗效、TFI 的长短、药物联合使用以及疾病控制状态等(表1)。

表1 化疗再挑战/再引入疗效的核心影响因素

维度	关键因素	指标/表现	影响
患者特征	基因状态、既往化疗疗效	RAS/BRAF 野生型、前线 PFS≥12个月	OS ↑、PFS ↑、再挑战 PFS、OS 延长
再挑战时机	TFI	≥6个月	OS、PFS、RR、DCR ↑
药物选择	联合用药	抗 EGFR 或抗 VEGF 药物等	降低了疾病进展的风险
疾病控制状态	前线治疗结局	既往 CR/PR/SD	OS ↑、TTF ↑、PFS ↑

**2.1 患者特征** 在患者特征方面,mCRC 三线及以后行化疗再挑战/再引入的疗效受两大核心因素调控:基因状态和既往化疗疗效。RAS/RAF 野生型且前线治疗累积 PFS 较长是筛选化疗再挑战优势人群的最可靠指标。

**2.1.1 基因状态** 一项研究表明,对于携带 RAS/RAF 突变患者,在接受化疗再挑战时,其生存获益优于接受抗血管生成单药治疗<sup>[33]</sup>。不过 Bazarbashi S 等<sup>[27]</sup>提出了不同观点,在其研究中,与 TAS-102-瑞戈非尼组相比,化疗再挑战组 KRAS 野生型患者的比例更高(55.2% vs 30.1%),且 KRAS 野生型患者的 OS 及 PFS 均优于突变型患者。Yang Q 等<sup>[34]</sup>研究中也发现接受化疗再挑战患者中,RAS/KRAS 野生型比例更高。另一项研究发现在 OS 方面,KRAS 野生型患者同样较 KRAS 突变型患者更具优势(9.3个月 vs 6.3个月)<sup>[20]</sup>。上述研究结果还得到了另一项研究的进一步支持,在接受化疗再挑战治疗患者中,RAS 野生型患者比例为 73.3%,明显高于接受瑞戈非尼治疗患者(39.4%),且在经一线和二线治疗后病情进展患者中,90% 患者为 RAS 突变型

( $P=0.02$ ),而这部分患者大多选择瑞戈非尼靶向治疗,进一步说明了 RAS 野生型患者或许是接受化疗再挑战的主要获益人群<sup>[24]</sup>。尽管以上研究并未直接分析 KRAS 突变状态对疗效的影响,但基线特征提示野生型患者可能更容易通过化疗再挑战/再引入实现疾病控制。这可能与信号通路的激活有关:KRAS 突变型肿瘤使 MAPK 信号持续激活,肿瘤细胞获得不依赖外源的自主增殖能力和更强的抗凋亡能力,从而对包括化疗在内的多种治疗敏感性下降;而在野生型患者中,该通路功能相对完整,化疗药物造成的 DNA 损伤更容易成功启动细胞凋亡程序。因此,相对于靶向治疗,野生型患者对再挑战/再引入化疗更敏感。

**2.1.2 既往化疗疗效** 既往治疗的疗效,尤其是前线累积无进展生存期,已被多项研究证实为化疗再挑战/再引入策略的关键预测因素。研究一致表明,前线累积 PFS(PFS1+PFS2)越长,患者接受三线化疗再挑战/再引入的生存获益越显著。段晶晶等<sup>[16]</sup>发现了 PFS1+PFS2≥12个月的患者三线化疗再挑战的中位 PFS 更长(5.2个月 vs 3.0个月, $P=0.030$ )。另

一项研究发现,在 PFS1+PFS2>10.6 个月的患者中,三线化疗再挑战治疗疗效在中位 PFS 及中位 OS 方面均优于抗血管生成单药治疗(中位 PFS:5.0 个月 vs 2.7 个月;中位 OS:14.0 个月 vs 8.0 个月)<sup>[33]</sup>。一项奥沙利铂再挑战研究中,既往奥沙利铂治疗后的 PFS1≥12 个月患者,其 OS 显著长于 PFS1<12 个月患者(21.7 个月 vs 14.3 个月, $P=0.001$ )<sup>[14]</sup>。一项对比化疗再挑战与 TKI 回顾性研究的多因素分析结果提示,前线治疗 PFS1+PFS2>18 个月是化疗再挑战 PFS 的独立保护因素( $P=0.047$ ),这印证了既往治疗敏感性与再挑战疗效呈正相关<sup>[28]</sup>。这些结果提示既往治疗越敏感,化疗再挑战治疗越有效。

## 2.2 其他相关因素

**2.2.1 化疗再挑战时机** 在 mCRC 治疗中,化疗再挑战/再引入的时机是影响疗效的重要因素之一。Tournigand C 等<sup>[35]</sup>研究发现,患者在接受 6 个周期的 FOLFOX7 方案后,计划在 12 个周期的维持治疗后重新引入奥沙利铂进行再挑战/再引入,但再挑战/再引入的时机经常被延迟。一项早期研究发现 TFI 至少为 6 个月患者更有可能从奥沙利铂再挑战/再引入中受益<sup>[36]</sup>。一项对比化疗再挑战与瑞戈非尼的研究显示,再挑战组中 TFI≥6 个月患者的 PFS(6.7 个月 vs <6 个月组)和 OS(10.3 个月 vs <6 个月组)均呈现更优趋势,尽管差异未达统计学意义<sup>[25]</sup>。Liu C 等<sup>[28]</sup>研究也发现在 mCRC 三线治疗中,TFI>6 个月患者在化疗再挑战组中显示出更好的 OS 和 PFS。Kotaka M 等<sup>[37]</sup>前瞻性研究进一步细化最佳窗口:TFI 为 6~12 个月患者 RR、DCR 均优于 TFI 超过 12 个月患者(RR:100.0% vs 56.0%;DCR:100.0% vs 80.0%),PFS(19.4 个月 vs 9.8 个月)和 OS(51.3 个月 vs 28.7 个月)方面同样优势明显<sup>[37]</sup>。反之,Amatu A 等<sup>[13]</sup>回顾性研究通过多因素分析发现,接受 2 次或更多干预治疗的患者(即缩短 TFI),化疗再挑战的 DCR 结果更差。各项研究表明,在 mCRC 的化疗再挑战/再引入治疗中,建议 TFI 至少维持 6 个月,最佳时机可能在 6~12 个月之间。这可能与经过 TFI 后,患者已从上次化疗的不良反应中恢复过来,同时肿瘤细胞可能尚未发展出显著的耐药性有关<sup>[38]</sup>。

**2.2.2 药物的联合使用** 在 mCRC 的化疗再挑战/再引入治疗中,联合治疗方案(如化疗与靶向药物联用)的疗效逐渐受到关注。一项前瞻性研究发现,对于 RAS/BRAF 野生型 mCRC 患者,采用西妥昔

单抗联合伊立替康的再挑战治疗策略可能获益<sup>[39]</sup>。也有研究<sup>[40-41]</sup>发现 EGFR 或 VEGF 抑制剂可能会增加奥沙利铂的抗肿瘤作用。Amatu A 等<sup>[13]</sup>的单变量分析进一步显示,在化疗再挑战时联合使用抗 EGFR 或抗 VEGF 药物可降低疾病进展风险( $P=0.005$ )。这表明化疗再挑战/再引入在联合使用抗 EGFR 或抗 VEGF 药物或许能使 mCRC 患者受益,不过对 PFS 的改善作用并不显著,靶向药物联合治疗可能并不是奥沙利铂再挑战疗效的独立影响因素<sup>[13]</sup>。但这并未否定靶向治疗的协同作用:(1)在机制层面,西妥昔单抗通过阻断肿瘤细胞的核心增殖信号通路,能够恢复或增强肿瘤细胞对伊立替康等化疗药物的敏感性;(2)TKI 药物等可同步抑制多条下游通路(如 PI3K/AKT 等),从而削弱肿瘤细胞的修复能力,放大化疗药物的细胞毒性;(3)抗血管生成药物(如贝伐珠单抗)通过正常化肿瘤血管、改善血流灌注,从而促进化疗药物在病灶部位的输送与累积。除靶向药物联合外,强化化疗方案本身也可能提升疗效。有研究<sup>[20]</sup>表明,相较于单药或双药再挑战/再引入,三药联合方案(如 FOLFOXIRI)作为 mCRC 三线再挑战治疗展现出更高抗肿瘤活性。

**2.2.3 疾病控制状态** 患者经前线治疗后的疾病控制状态也是影响化疗再挑战/再引入疗效的关键因素。Costa T 等<sup>[19]</sup>研究发现在治疗后获得疾病控制的患者,其经三线化疗再挑战治疗后的中位 OS 及 TTF 相较于疾病进展的患者均更佳(OS:14.5 个月 vs 6.24 个月, $P<0.001$ ;TTF:7.5 个月 vs 3.6 个月; $P<0.001$ )。另一项回顾性研究显示,在前线治疗后疗效评估为 PR/SD 的患者接受化疗再挑战作为三线治疗的 OS 和 PFS 显著优于 TKI 治疗组<sup>[28]</sup>。Köstek O 等<sup>[24]</sup>研究同样支持该观点。Yang Q 等<sup>[34]</sup>研究发现,在化疗再挑战作为三线治疗患者中,实现疾病控制的患者相比疾病进展(Progressive disease, PD)患者具有更长的 TTF(6.13 个月 vs 1.7 个月, $P<0.001$ )和 OS(15.73 个月 vs 6.27 个月, $P<0.001$ )。单因素及多因素分析发现,在前线治疗后实现疾病控制为 OS 的独立预后因素。现有研究均表明,在前线治疗后实现疾病控制的患者,化疗再挑战/再引入的疗效更佳。

## 3 化疗再挑战/再引入的安全性

除了化疗再挑战/再引入的疗效外,安全性也是临床应用不可忽视的问题。化疗再挑战/再引入

的不良反应主要包括血液学毒性和非血液学毒性。

在血液学毒性方面,主要表现为白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少等,其中中性粒细胞减少发生率约为34.7%,3~4级严重不良反应多与骨髓抑制相关<sup>[16,23,42]</sup>,一些患者需要减少化疗药物剂量或暂停治疗,这是影响后续治疗的剂量以及治疗间隔时间的原因之一。非血液毒性方面主要包括疲劳、消化道反应、神经毒性、过敏反应等。疲劳为最常见的非血液毒性反应,约38.5%的奥沙利铂再挑战患者出现这一反应。患者消化道反应主要表现为恶心、呕吐、腹泻等,大多数患者可以通过对症治疗得到缓解<sup>[16]</sup>。神经毒性是化疗再挑战/再引入中较为常见的不良反应之一,尤其是在使用奥沙利铂时发生率较高,且其发生率及严重程度与奥沙利铂累积剂量呈正相关<sup>[43]</sup>。62.2%奥沙利铂再挑战的患者神经毒性维持在2级及以下,极少数患者出现重度(3级)神经病变。尽管有研究<sup>[44-45]</sup>表明只有约31.1%患者在再次使用奥沙利铂时原有神经病变加重,但该研究也证实奥沙利铂累积剂量是加重神经病变的独立风险因素( $P<0.001$ )。除此之外,过敏反应在化疗再挑战/再引入患者中也有出现,且在奥沙利铂累积剂量较高患者中较为常见<sup>[42]</sup>,约58.8%患者因过敏反应中断治疗<sup>[13]</sup>。

与瑞戈非尼相比,化疗再挑战/再引入的不良反应谱及发生率存在差异。在接受化疗再挑战/再引入患者中,血液学毒性更为常见,且3级及以上血液学不良事件的发生率显著高于瑞戈非尼治疗患者,神经毒性的发生率也是如此。而对于接受瑞戈非尼作为三线治疗的患者而言,非血液学毒性则更为常见,包括手足综合征、肝功能异常以及高血压等。36.9%患者发生3级或4级不良事件,而在化疗再挑战组中,3级或4级不良事件发生率为25.8%<sup>[23-24,26]</sup>。

大多数患者在化疗再挑战/再引入过程中因发生不良反应需要进行剂量调整,尤其是在第一个治疗周期<sup>[20]</sup>。三药联合治疗方案的3~4级不良反应发生率显著高于双药联合,因此在再挑战/再引入三药联合方案时更需全面评估患者个体特征及注重剂量调整<sup>[46]</sup>。在化疗再挑战/再引入治疗过程中,患者的剂量调整率与接受瑞戈非尼治疗患者相似<sup>[26]</sup>。通过调整药物剂量,在治疗效果与安全性之间能够在一定程度上达到平衡。

## 4 总结与展望

在当前三线标准治疗面临局限性的背景下,化疗再挑战/再引入在mCRC的治疗中具有应用前景。尽管ORR和DCR在不同研究中存在差异,但化疗再挑战/再引入在mCRC的三线治疗中总体上显示出积极的疗效趋势。在临床应用中,应综合考虑患者的个体特征、既往治疗反应及潜在的不良反应,以制定最佳治疗方案。需要注意的是,化疗再挑战/再引入可能优于传统三线治疗的证据,大多基于回顾性研究或真实世界数据分析,存在选择性偏倚的潜在风险。此外,现有研究未对“再挑战”与“再引入”进行亚组分析,使得两者的疗效难以明确区分。未来有必要进一步探究其生物学作用机制,并通过前瞻性、大规模临床试验加以验证,为其在临床实践中的规范化应用提供更强有力的循证依据。

所有作者均声明不存在利益冲突关系。

## 参考文献:

- [1] Siegel R L, Giaquinto A N, Jemal A. Cancer statistics, 2024[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(1): 12-49.
- [2] 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.
- [3] Grothey A, Sargent D. Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(36): 9441-9442.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Mayer R J, 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.
- [7] 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.
- [8] Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2) : an international, multi-centre, randomised, double-blind, phase 3 study [J]. *Lancet*, 2023, 402(10395) : 41-53.
- [9] Arnold D, Prager G W, Quintela A, et al. Beyond second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer : a systematic review [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29 (4) : 835-856.
- [10] Min S T, Roohullah A, Tognela A, et al. Patient demographics and management landscape of metastatic colorectal cancer in the third-line setting : real-world data in an Australian population [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2022, 18(2) : e56-e63.
- [11] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology : colon cancer (version 1. 2025) [EB/OL]. (2025-02-07) [2025-08-23]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1428>.
- [12] Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(1) : 10-32.
- [13] Amatu A, Mauri G, Tosi F, et al. Efficacy of retreatment with oxaliplatin-based regimens in metastatic colorectal cancer patients: the RETROX-CRC retrospective study [J]. *Cancers*, 2022, 14(5) : 1197.
- [14] Kim J J, Kang J, Hong Y S, et al. Oxaliplatin rechallenge in metastatic colorectal cancer patients after prior oxaliplatin treatment [J]. *Med Oncol*, 2018, 35(5) : 65.
- [15] Ishikawa M, Takashima A, Nagata Y, et al. Tumor growth rate during re-challenge chemotherapy with previously used agents as salvage treatment for metastatic colorectal cancer: a retrospective study [J]. *PLoS One*, 2021, 16(9) : e0257551.
- [16] 段晶晶, 宁涛, 白明, 等. 真实世界中转移性结直肠癌患者三线化疗再挑战的临床疗效 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2023, 45(11) : 967-972.
- [17] Ozaslan E, Duran A O, Bozkurt O, et al. Analyses of multiple factors for determination of "selected patients" who should receive rechallenge treatment in metastatic colorectal cancer: a retrospective study from Turkey [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(7) : 2833-2838.
- [18] Chambers A E, Frick J, Tanner N, et al. Chemotherapy re-challenge response rate in metastatic colorectal cancer [J]. *J Gastrointest Oncol*, 2018, 9(4) : 679-686.
- [19] Costa T, Nuñez J, Felismino T, et al. REOX: evaluation of the efficacy of retreatment with an oxaliplatin-containing regimen in metastatic colorectal cancer : a retrospective single-center study [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2017, 16(4) : 316-323.
- [20] Fernandes G D S, Braghirioli M I, Artioli M, et al. Combination of irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil as a rechallenge regimen for heavily pretreated metastatic colorectal cancer patients [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2018, 49(4) : 470-475.
- [21] Dane F, Ozgurdal K, Yalçın Ş, et al. Safety and efficacy of regorafenib in patients with treatment-refractory metastatic colorectal cancer in Turkey: the single-arm, open-label REGARD study [J]. *BMJ Open*, 2020, 10 (3) : e027665.
- [22] Li J, Qin S, Xu R H, et al. Effect of fruquintinib vs placebo on overall survival in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: the FRESCO randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 319(24) : 2486-2496.
- [23] Taşçı E Ş, Oyan B, Sönmez Ö, et al. Comparing the efficacy of regorafenib and 5-fluorouracil-based rechallenge chemotherapy in the third-line treatment of metastatic colorectal cancer [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1) : 16.
- [24] Köstek O, Hacıoğlu M B, Sakin A, et al. Regorafenib or rechallenge chemotherapy: which is more effective in the third-line treatment of metastatic colorectal cancer? [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2019, 83(1) : 115-122.
- [25] Ergün Y, Bal Ö, Doğan M, et al. The comparison of oxaliplatin or irinotecan rechallenge treatment with regorafenib in the third-line treatment of metastatic colorectal cancer [J]. *Acta Oncol Tur*, 2019, 52(1) : 17-24.
- [26] Calegari M A, Zurlo I V, Dell'Aquila E, et al. Chemotherapy rechallenge or reintroduction compared to regorafenib or trifluridine/tipiracil for pretreated metastatic colorectal cancer patients: a propensity score analysis of treatment beyond second line (proserpyna study) [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2025, 24 (1) : 1-10. e4.
- [27] Bazarbashi S, Alkhatib R, Asefani M, et al. Efficacy of chemotherapy rechallenge versus regorafenib or trifluridine/tipiracil in third-line setting of metastatic colorectal cancer: a multicenter retrospective comparative study [J]. *JCO Glob Oncol*, 2024, 10 : e2300461.
- [28] Liu C, Chen J, Liu Y. Rechallenge therapy versus tyrosine kinase inhibitor (TKI) for advanced metastatic

- colorectal cancer: a retrospective study [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1):4237.
- [29] Sottoriva A, Kang H, Ma Z, et al. A Big Bang model of human colorectal tumor growth [J]. *Nat Genet*, 2015, 47(3):209–216.
- [30] Tonini G, Imperatori M, Vincenzi B, et al. Rechallenge therapy and treatment holiday: different strategies in management of metastatic colorectal cancer [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2013, 32(1):92.
- [31] Huang Y, Sadée W. Membrane transporters and channels in chemoresistance and sensitivity of tumor cells [J]. *Cancer Lett*, 2006, 239(2):168–182.
- [32] Nagasaki T, Hara M, Nakanishi H, et al. Interleukin-6 released by colon cancer-associated fibroblasts is critical for tumour angiogenesis: anti-interleukin-6 receptor antibody suppressed angiogenesis and inhibited tumour-stroma interaction [J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(2):469–478.
- [33] Duan J, Zhu L, Shi Y, et al. Chemotherapy re-use versus anti-angiogenic monotherapy as the third-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: a real-world cohort study [J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1):302.
- [34] Yang Q, Huang Y, Jiang Z, et al. Rechallenge of oxaliplatin-containing regimens in the third- or later-line therapy for patients with heavily treated metastatic colorectal cancer [J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:2467–2473.
- [35] Tournigand C, Cervantes A, Figuer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer—a GERCOR study [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(3):394–400.
- [36] Chibaudel B, Tournigand C, Bonnetain F, et al. Platinum-sensitivity in metastatic colorectal cancer: towards a definition [J]. *Eur J Cancer*, 2013, 49(18):3813–3820.
- [37] Kotaka M, Iwamoto S, Satake H, et al. Evaluation of FOLFOX or CAPOX reintroduction with or without bevacizumab in relapsed colorectal cancer patients treated with oxaliplatin as adjuvant chemotherapy (REACT study) [J]. *Int J Clin Oncol*, 2020, 25(8):1515–1522.
- [38] Maindrault-Goebel F, Tournigand C, André T, et al. Oxaliplatin reintroduction in patients previously treated with leucovorin, fluorouracil and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer [J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(8):1210–1214.
- [39] Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, et al. Rechallenge for patients with RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer with acquired resistance to first-line cetuximab and irinotecan: a phase 2 single-arm clinical trial [J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(3):343–350.
- [40] Gaur S, Chen L, Ann V, et al. Dovitinib synergizes with oxaliplatin in suppressing cell proliferation and inducing apoptosis in colorectal cancer cells regardless of RAS-RAF mutation status [J]. *Mol Cancer*, 2014, 13:21.
- [41] Bonetti A, Giuliani J, Muggia F. Targeted agents and oxaliplatin-containing regimens for the treatment of colon cancer [J]. *Anticancer Res*, 2014, 34(1):423–434.
- [42] Suenaga M, Mizunuma N, Matsusaka S, et al. Phase II study of reintroduction of oxaliplatin for advanced colorectal cancer in patients previously treated with oxaliplatin and irinotecan: RE-OPEN study [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9:3099–3108.
- [43] Kanat O, Ertas H, Caner B. Platinum-induced neurotoxicity: a review of possible mechanisms [J]. *World J Clin Oncol*, 2017, 8(4):329–335.
- [44] Besora S, Santos C, Izquierdo C, et al. Rechallenge with oxaliplatin and peripheral neuropathy in colorectal cancer patients [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(9):1793–1801.
- [45] Argyriou A A, Kalofonou F, Litsardopoulos P, et al. Oxaliplatin rechallenge in metastatic colorectal cancer patients with clinically significant oxaliplatin-induced peripheral neurotoxicity [J]. *J Peripher Nerv Syst*, 2021, 26(1):43–48.
- [46] Khalil K A, Musallam H S, Hassan M A, et al. Triplet (FOLFOXIRI) versus doublet (FOLFOX or FOLFIRI) regimen as first line treatment in metastatic colorectal carcinoma, a prospective phase II, randomized controlled trial [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2022, 23(10):3421–3429.

(收稿:2025-08-23)(修回:2026-02-06)

(责任编辑:何明)