·论著·二次研究·

瑞戈非尼与呋喹替尼治疗转移性结直肠癌的疗效及安全性：一项系统评价与网状Meta分析

张翠珍[1]，杨卓倩[1,2]，邱晓燕[1]

1. 上海市同济医院药剂科（上海 200065）
2. 复旦大学药学院（上海 201203）

【摘要】目的 系统评价瑞戈非尼与呋喹替尼用于转移性结直肠癌（mCRC）三线及以上治疗的疗效与安全性。**方法** 检索PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science、CNKI及WanFang Data数据库，检索时限为2012年1月1日至2025年3月31日，纳入相关随机对照试验（RCT）。采用Paule-Mandel随机效应模型进行传统Meta分析，并对疾病控制率（DCR）、客观缓解率（ORR）和严重不良事件（SAE）开展随机效应网状Meta分析。**结果** 共纳入6项RCT，其中5项RCT，共2 142例患者符合主要分析标准，另1项二线联合治疗RCT仅用于敏感性分析。传统Meta分析结果显示，与安慰剂相比，瑞戈非尼和呋喹替尼可显著延长mCRC患者OS［HR=0.67，95%CI（0.48，0.93）；HR=0.66，95%CI（0.57，0.76）］和无进展生存期（PFS）［HR=0.40，95%CI（0.26，0.63）；HR=0.30，95%CI（0.26，0.34）］；瑞戈非尼与呋喹替尼DCR［OR=6.69，95%CI（2.06，21.74）；OR=8.14，95%CI（5.59，11.86）］均显著高于安慰剂。瑞戈非尼与呋喹替尼任何SAE发生率与安慰剂差异无统计学意义［OR=1.21，95%CI（0.92，1.60）；OR=1.46，95%CI（0.75，2.87）］。网状Meta分析结果显示，呋喹替尼与瑞戈非尼在DCR［OR=1.41，95%CI（0.54，3.70）］、ORR［OR=1.70，95%CI（0.15，19.32）］及SAE［OR=1.14，95%CI（0.52，2.51）］方面的差异无统计学意义。部分结果存在异质性、估计不精确或对分析方法较为敏感。**结论** 现有RCT证据提示，瑞戈非尼和呋喹替尼均可能为既往标准治疗失败的mCRC患者带来后线治疗获益。由于缺乏头对头RCT、证据网络稀疏且部分估计存在不确定性，尚不足以确定两药的相对疗效、安全性优势或治疗优先顺序。

【关键词】转移性结直肠癌；瑞戈非尼；呋喹替尼；网状Meta分析；疗效；安全性

【中图分类号】R735.3　　**【文献标志码】**A

Efficacy and safety of regorafenib and fruquintinib in metastatic colorectal cancer: a systematic review and network Meta-analysis

ZHANG Cuizhen[1], YANG Zhuoqian[1,2], QIU Xiaoyan[1]

1. Department of Pharmacy, Tongji Hospital of Shanghai, Shanghai 200065, China
2. School of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 201203, China
Corresponding author: QIU Xiaoyan, Email: xyqiu@fudan.edu.cn

【Abstract】Objective To systematically evaluate the efficacy and safety of regorafenib

DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202602079
基金项目：2026年度卫生行业临床研究专项立项项目（202640192）；2025年度上海市同济医院临床研究临床“五新”创新研发项目［ITJ（ZD）2504］
通信作者：邱晓燕，博士，主任药师，Email：xyqiu@fudan.edu.cn

and fruquintinib as third-line or later-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC). Methods PubMed, the Cochrane Library, Embase, Web of Science, CNKI, and Wanfang Data were systematically searched for relevant randomized controlled trials (RCTs) published from January 1, 2012 to March 31, 2025. Conventional Meta-analyses were performed using the Paule-Mandel random-effects model. Random-effects network Meta-analyses were conducted for disease control rate (DCR), objective response rate (ORR), and serious adverse events (SAEs). Results A total of 6 RCTs were included. Of these, 5 RCTs involving 2, 142 patients met the eligibility criteria for the primary analysis, whereas one RCT evaluating second-line combination therapy was included only in the sensitivity analysis. In the primary analysis, compared with placebo, both regorafenib and fruquintinib were associated with improved overall survival, with HRs of 0.67 [95%CI (0.48, 0.93)] and 0.66 [95%CI (0.57, 0.76)], respectively. For progression-free survival, the corresponding HRs were 0.40 [95%CI (0.26, 0.63)] and 0.30 [95%CI (0.26, 0.34)], respectively, also significantly favoring active treatment. For DCR, the ORs versus placebo were 6.69 [95%CI (2.06, 21.74)] for regorafenib and 8.14 [95%CI (5.59, 11.86)] for fruquintinib. No statistically significant differences in the incidence of any SAEs were observed between regorafenib and placebo, or between fruquintinib and placebo [OR=1.21, 95%CI (0.92, 1.60); OR=1.46, 95% CI (0.75, 2.87)]. Network Meta-analysis showed no statistically significant differences between fruquintinib and regorafenib in DCR [OR=1.41, 95%CI (0.54, 3.70)], ORR [OR=1.70, 95%CI (0.15, 19.32)], or SAEs [OR=1.14, 95%CI (0.52, 2.51)]. Some estimates were affected by heterogeneity, imprecision, or sensitivity to the analytical methods used. Conclusion Current evidence from RCTs suggests that both regorafenib and fruquintinib may provide clinical benefit as later-line treatment options for patients with mCRC who have experienced failure of prior standard therapies. However, due to the lack of head-to-head RCTs, sparse evidence network and uncertainty in some effect estimates, the available evidence is insufficient to establish the comparative efficacy or safety advantages of either drug or to determine a preferred treatment sequence.

【Keywords】Metastatic colorectal cancer; Regorafenib; Fruquintinib; Network Meta-analysis; Efficacy; Safety

结直肠癌（colorectal cancer，CRC）是全球常见的恶性肿瘤之一。部分患者在初次诊断时已发生远处转移，另有部分患者在疾病进程中发展为转移性结直肠癌（metastatic colorectal cancer，mCRC）。对于不可切除的mCRC患者，系统治疗通常包括以氟尿嘧啶、奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗，并根据肿瘤分子特征、既往治疗情况及药物可及性联合抗血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）或抗表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor，EGFR）治疗[1]。尽管标准治疗方案不断完善，部分患者仍会发生疾病进展，因此，三线及以上治疗方案的合理选择仍是临床实践中的重要问题。瑞戈非尼和呋喹替尼的应用为既往标准治疗失败的mCRC患者提供了后线口服靶向治疗选择[2-6]。

瑞戈非尼和呋喹替尼均为口服小分子酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI），均可通过抑制血管内皮生长因子受体（vascular endothelial growth factor receptor，VEGFR）相关血管生成信号通路发挥抗肿瘤作用，但两药的靶点选择性存在差异[2-6]。这种药理学差异可能影响两药具体的不良反应谱及临床管理方式，但其能否进一步转化为相对疗效或严重不良事件风险的差异，仍需基于临床比较证据进行评价。

现行新型抗肿瘤药物临床应用指导原则均将瑞戈非尼和呋喹替尼列为既往标准治疗失败后可考虑的后线治疗药物[1]。目前，两药均获得安慰剂对照随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）的证据支持：CORRECT和CONCUR研究评价了瑞戈非尼联合最佳支持治疗（best supportive care，BSC）的疗效与安全性；FRESCO和FRESCO-2研究分别提供了中国及国际多中心Ⅲ期RCT证据；Xu 2017研究则提供了随机、双盲Ⅱ期临床试验证据[2-6]。然而，两药之间目前尚缺乏直接头对头RCT，其相对疗效和安全性的比较主要依赖以安慰剂为共同对照的间接证据。

既往Meta分析或调整间接比较在检索时限、治疗线次、研究纳入标准及结局指标选择等方面存在差异，且部分研究未纳入FRESCO-2等较新的国际多中心证据[7-9]。

基于此，本研究系统检索瑞戈非尼或呋喹替尼治疗既往标准治疗失败mCRC患者的RCT，以三线及以上口服单药联合BSC为主要研究框架，分别采用传统Meta分析评价两药与安慰剂比较的总生存期（overall survival，OS）、无进展生存期（progression-free survival，PFS）、疾病控制率（disease control rate，DCR）、客观缓解率（objective response rate，ORR）及严重不良事件（serious adverse event，SAE），并在审慎评估临床和方法学传递性的基础上，对DCR、ORR和SAEs进行随机效应网状Meta分析，以间接比较瑞戈非尼与呋喹替尼的相对效应。对于治疗线次和背景治疗与主要研究框架存在明显差异的二线伊立替康、亚叶酸钙和氟尿嘧啶方案（folinic acid，fluorouracil，and irinotecan，FOLFIRI）联合瑞戈非尼研究[10]，仅将其纳入扩展人群、干预、对照和结局（population，intervention，comparator，outcome，PICO）框架下的敏感性分析。本研究以效应量、95%置信区间（confidence interval，CI）及其不确定性作为主要解释依据，旨在为两药的合理选择及后续直接比较研究提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

①研究类型：RCT。②研究对象：年龄≥18岁，经病理学确诊且影像学证实存在远处转移的CRC患者。③干预与对照：主要分析纳入试验组在既往标准治疗失败后接受瑞戈非尼或呋喹替尼口服单药联合BSC、对照组接受安慰剂联合BSC的RCT。治疗线次、背景治疗或干预方式与主要PICO框架明显不同的RCT不纳入主要分析，仅纳入扩展PICO敏感性分析。④结局指标：至少报告DCR、ORR、OS、PFS或SAEs中的1项。

1.2 排除标准

①重复发表文献、综述、病例报告、指南、真实世界研究、回顾性研究及动物实验；②研究对象、干预措施、对照措施或研究设计不符合纳入标准；③仅有摘要，且经检索补充材料和试验注册信息或联系作者后，仍无法确认研究设计或提取任何相关结局数据的研究。符合纳入标准但数据无法用于定量合成的研究保留用于定性描述。

1.3 文献检索策略

计算机检索PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science、CNKI和WanFang Data，检索2012年1月1日至2025年3月31日发表的相关RCT，末次检索日期为2025年3月31日。同时追溯纳入研究及相关系统评价的参考文献，未获得新增符合条件记录。药物相关检索词包括“regorafenib”“瑞戈非尼”“Stivarga”“fruquintinib”“呋喹替尼”“Elunate”；疾病相关检索词包括“colorectal cancer”“CRC”“结直肠癌”“colon cancer”“rectal cancer”“colorectal neoplasms”“colorectal carcinoma”等。以PubMed为例，检索式为：（"regorafenib"［Title/Abstract］OR "Stivarga"［Title/Abstract］OR "fruquintinib"［Title/Abstract］OR "Elunate"［Title/Abstract］）AND（"colorectal cancer"［Title/Abstract］OR "CRC"［Title/Abstract］OR "colon cancer"［Title/Abstract］OR "rectal cancer"［Title/Abstract］OR "colorectal neoplasms"［Title/Abstract］OR "colorectal carcinoma"［Title/Abstract］）。本研究参照Cochrane系统评价方法学开展[11]，并按照系统评价和Meta分析优先报告条目（Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses，PRISMA）2020声明[12]及网状Meta分析PRISMA扩展声明（PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses，PRISMA-NMA）[13]进行报告。

1.4 文献筛选与资料提取

由2名研究者独立完成文献筛选及数据提取，分歧通过讨论解决，必要时由第3名研究者裁决。提取内容包括研究名称、第一作者、发表年份、研究地域、试验阶段、随机样本量、治疗线次、背景治疗、既往抗VEGF/抗EGFR治疗以及三氟尿苷/替匹嘧啶（trifluridine/tipiracil，TAS-102）或瑞戈非尼暴露、给药方案、分析人群和结局定义。

OS定义为随机化至任何原因死亡的时间；PFS定义为随机化至首次影像学或临床进展或任何原因死亡的时间。DCR定义为完全缓解、部分缓解或达到研究规定最低持续时间的疾病稳定

（stable disease，SD）；不同研究对SD最低持续时间的规定分别为6、7或8周。ORR定义为达到确认的完全缓解或部分缓解。DCR和ORR优先提取意向性治疗（intention-to-treat，ITT）人群数据；仅当研究未报告ITT结果时，使用研究定义的可评价人群数据，并记录分析人群差异。对于SAE，提取各研究报告的“任何SAE”发生例数及纳入安全性分析的患者总数；严重性与不良事件通用术语标准（Common Terminology Criteria for Adverse Events，CTCAE）中的严重程度分级概念相互独立，不以≥3级不良事件替代SAE[14]。

1.5 纳入研究的偏倚风险评价

采用Cochrane随机对照试验偏倚风险评估工具第2版（Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials，version 2，RoB 2）按具体结局评价偏倚风险[11, 15]。评价域包括随机化过程、偏离既定干预、结局数据缺失、结局测量及选择性报告，每个结局的总体偏倚风险判断分为“低风险”“存在一些担忧”或“高风险”。2名研究者独立完成评价并交叉核对。由于Sanoff 2018[10]仅用于敏感性分析，故对其疗效结局单独评价；该研究未报告可统一提取的SAEs总数，因此不对SAEs结局作RoB 2判断。

1.6 统计学分析

1.6.1 传统Meta分析

二分类结局采用比值比（odds ratio，OR）及95%CI作为效应量，在ln（OR）尺度下采用逆方差法合并。单组零事件研究对相应2×2列联表的4个单元格均加0.5进行连续性校正；双组均为零事件的研究不纳入OR合并。连续性校正是零事件数据处理中常用的方法，但在事件绝对数极低时可能引入偏倚，因此ORR结果需谨慎解释。时间-事件结局采用风险比（hazard ratio，HR）及95%CI作为效应量，在自然对数尺度下计算标准误，并采用通用逆方差法合并。

主要分析采用Paule - Mandel方法估计研究间方差（τ^2），并构建随机效应模型；合并效应量的95%CI和P值采用Wald方法计算。固定效应模型和Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman（HKSJ）方法用于敏感性分析[16-17]。研究间异质性采用Cochrane Q检验、I^2统计量和τ^2进行评价。

鉴于各结局纳入研究数量有限，未进行Meta回归或多因素亚组分析。地域、试验阶段、既往治疗等潜在异质性来源通过研究特征比较及补充敏感性分析进行探索。因各项分析纳入研究均少于10项，未进行漏斗图分析及小样本效应检验[11]。所有统计检验均为双侧检验，P<0.05表示差异有统计学意义。

1.6.2 网状Meta分析

DCR、ORR和SAEs在频率学派框架下采用具有共同异质性参数的随机效应网状Meta分析模型，以安慰剂为共同对照，估计瑞戈非尼和呋喹替尼相对于安慰剂的相对效应，并计算呋喹替尼与瑞戈非尼间接比较的OR、95%CI及双侧P值[11]。证据网络为“瑞戈非尼-安慰剂-呋喹替尼”的开放星形结构，无直接头对头比较和闭合回路，因此无法通过节点分裂或环路方法检验直接证据与间接证据的不一致性；故不进行不一致性统计检验，也不将结果表述为“未发现不一致性”。传递性是间接比较成立的临床与方法学前提，要求不同直接比较中的重要效应修饰因素分布大体相似，使符合纳入标准的患者原则上可被随机分配至网络中的任一干预，即满足共同可随机化原则。传递性不存在单一统计阈值。本研究通过比较治疗线次、背景治疗、既往靶向药暴露、地域、试验阶段、DCR评估时间及安全性分析人群定义等潜在效应修饰因素进行定性评估。考虑到证据网络稀疏且部分95%CI较宽，本研究不进行治疗排序分析。

OS和PFS不纳入网状Meta分析。本研究将网状分析限定于能够统一提取事件数的二分类结局；生存结局仅分别合并两种药物与安慰剂比较的HR，不进行跨试验的两药生存结局间接比较。统计分析采用R软件（version 4.4.1）及netmeta包（version 3.2-1）完成，MetaInsight（version 2.0.1）用于结果复核与可视化[18]。

1.6.3 敏感性分析

敏感性分析包括：①纳入Sanoff 2018[10]的扩展PICO疗效分析；②剔除小样本Ⅱ期研究Xu 2017[5]；③仅纳入Ⅲ期试验；④对于仅纳入2项研究的结局，比较各单项研究效应；对于纳入≥3项研究的结局，开展逐一剔除敏感性分析；⑤比较固定效应模型、Paule-Mandel随机效应模型及HKSJ方法的结果。网状敏感性分析考察剔除Xu 2017[5]后DCR、ORR及SAEs间接比较结果的变化；纳入Sanoff 2018[10]的扩展PICO网状敏感性

分析仅包括能够统一提取数据的DCR和ORR，不纳入SAE分析。

1.6.4 证据质量评价

采用推荐意见分级的评估、制定与评价（Grading of Recommendations Assessment，Development and Evaluation，GRADE）方法对主要结局的证据质量进行评价。评价维度包括偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性及发表偏倚。根据GRADE标准，证据质量分为高、中等、低和极低4个等级。对于DCR和ORR等肿瘤应答结局，考虑其作为替代结局的特点，并结合结局定义差异及其与患者重要结局的关联性，对结局层面的间接性进行评价。由2名研究者采用GRADEpro指南制定工具（GRADEpro Guideline Development Tool，GRADEpro GDT）独立完成证据质量评价，意见不一致时通过讨论解决，必要时由第3名研究者参与裁决。

2 结果

2.1 文献检索结果

数据库检索共获得513条记录，去除105条重复记录后，408条记录进入题名和摘要筛选，排除393条；15篇报告拟获取全文，其中8篇未能获得全文，7篇接受全文资格评估，排除1篇不符合纳入标准的报告，最终纳入6项RCT。其中CORRECT、CONCUR、FRESCO、FRESCO-2和Xu 2017[2-6]共5项试验符合主要PICO，纳入主要分析；Sanoff 2018[10]因属于二线FOLFIRI联合方案，仅用于扩展PICO敏感性分析。文献筛选流程见图1。

2.2 纳入研究的特征

主要分析共纳入5项RCT、2 142例随机患者。其中瑞戈非尼研究2项，共964例（瑞戈非尼641例、安慰剂323例）；呋喹替尼研究3项，共1 178例（呋喹替尼786例、安慰剂392例）。CORRECT和FRESCO-2为国际多中心Ⅲ期试验，CONCUR在亚洲多个国家和地区开展，FRESCO和Xu 2017在中国开展[2-6]。主要研究均比较口服研究药物联合BSC与安慰剂联合BSC，采用28 d治疗周期。Sanoff 2018[10]共181例患者，比较二线FOLFIRI联合间歇瑞戈非尼或安慰剂，与主要研究的治疗节点和背景治疗不同。具体见表1。

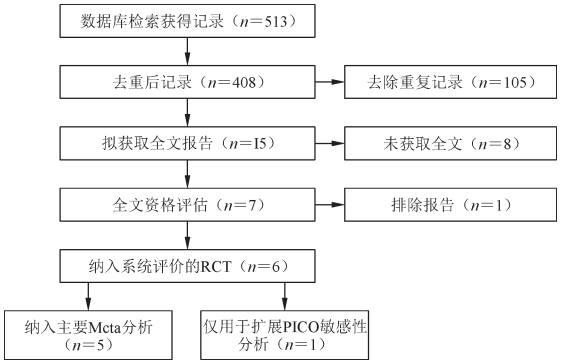


图1 文献筛选流程

Figure 1. Flow diagram of literature screening

2.3 纳入研究的偏倚风险评价

采用RoB 2工具对纳入相应合并分析的具体结局进行偏倚风险评价。主要分析的5项RCT在OS/PFS、DCR/ORR及SAEs结果的各评价域中均判定为低风险。Sanoff 2018[10]的OS/PFS结果判定为低风险；其DCR/ORR主要基于完成首次方案规定影像学评估的可评价人群，结局数据缺失可能影响效应估计，故该结局的总体偏倚风险判定为“存在一些担忧”。该研究未报告可统一提取的任一SAE总数，故未评价其SAE结果（附件图1）。

2.4 传递性评价与网状结构

各研究的疗效分析总体以ITT人群为主，但Sanoff 2018的DCR主要基于完成首次影像学复评的可评价人群[10]；此外，各研究对纳入DCR的SD最低持续时间规定并不一致，分别为6、7或8周[2-6]。上述分析人群及结局定义差异进一步增加了扩展PICO间接比较的临床与方法学异质性。

网状仅包括瑞戈非尼-安慰剂和呋喹替尼-安慰剂两类直接比较，未形成闭合回路，无法统计检验直接证据与间接证据的不一致性。共同安慰剂仅保证网络连通，不能自动证明传递性。潜在效应修饰因素比较见附件表1。综合比较显示，主要网络中的研究均采用后线口服单药联合BSC，但地域、试验阶段、既往靶向治疗暴露、DCR评估时间及安全性分析人群仍存在差异。因此，本研究认为仍存在残余传递性不确定性，相关间接比较结果需谨慎解读。

2.5 传统Meta分析结果

2.5.1 肿瘤应答结局

DCR方面，瑞戈非尼2项主要RCT[2-3]的Paule-Mandel随机效应分析显示，DCR［OR=6.69，95%CI（2.06，21.74），P=0.002］显著高于安慰剂，但研究间异质性较高（I^2=80.7%，τ^2=

0.595）。CONCUR [3] 和CORRECT [2] 的单项OR分别为13.36和3.97，方向一致但效应幅度差异明显。呋喹替尼3项RCT [4-6] 的DCR［OR=8.14，95%CI（5.59，11.86），*P*<0.001］显著高于安慰剂，异质性较低至中等（I^2=28.7%，τ^2=0.025）（表2，附件图2）。

ORR方面，瑞戈非尼2项RCT [2-3] 的合并OR为3.61［95%CI（0.64，20.31），*P*=0.145，I^2=0%］，未检出统计学差异。呋喹替尼3项RCT [4-6] 的合并OR为6.15［95%CI（1.11，33.99），*P*=0.037，I^2=0%］。3项研究的安慰剂组均未观察到客观缓解事件，合并结果采用连续性校正且CI较宽（表2，附件图3）。

2.5.2 生存结局

瑞戈非尼2项RCT [2-3] 的OS合并HR为0.67［95%CI（0.48，0.93），*P*=0.015，I^2=66.9%］，PFS合并HR为0.40［95%CI（0.26，0.63），*P*<0.001，I^2=81.8%］，提示两项试验的效应方向一致但效应幅度存在明显差异。呋喹替尼3项RCT [4-6] 的OS合并HR为0.66［95%CI（0.57，0.76），*P*<0.001，I^2=0%］，PFS合并HR为0.30［95%CI（0.26，0.34），*P*<0.001，I^2=0%］（表2，附件图4至图5）。

2.5.3 严重不良事件

统一采用“任何SAE”的定义，并以安全性分析人群为基础重新分析后，瑞戈非尼2项RCT [2-3] 的合并OR为1.21［95%CI（0.92，1.60），*P*=0.181，I^2=0%］，未检出与安慰剂之间的显著性差异。呋喹替尼3项RCT [4-6] 的合并OR为1.46［95%CI（0.75，2.87），*P*=0.266］，研究间异质性较高（I^2=69.4%，τ^2=0.216）。FRESCO [4] 与FRESCO-2 [6] 的单项效应方向和幅度存在明显差异，可能是异质性的来源之一（表2，附件图6）。

表1 纳入RCT的主要特征

Table 1. Main characteristics of the included RCTs

研究	地域/阶段	干预与对照	随机例数（试验/对照）	治疗线次与既往治疗	DCR评估	主要分析
CORRECT Grothey 2013 [2]	国际16国/Ⅲ期	瑞戈非尼160 mg d1~21+BSC vs 安慰剂+BSC	505/255	标准治疗均失败的后线治疗；既往抗VEGF暴露充分	SD≥6周	是
CONCUR Li 2015 [3]	亚洲/Ⅲ期	瑞戈非尼160 mg d1~21+BSC vs 安慰剂+BSC	136/68	≥2线或不能耐受标准治疗；既往靶向治疗非必需	SD≥6周	是
FRESCO Li 2018 [4]	中国/Ⅲ期	呋喹替尼5 mg d1~21+BSC vs 安慰剂+BSC	278/138	≥2线化疗；研究时既往VEGFR-TKI未常规使用	SD≥8周	是
FRESCO-2Dasari 2023 [6]	国际14国/Ⅲ期	呋喹替尼5 mg d1~21+BSC vs 安慰剂+BSC	461/230	既往中位4线；既往TAS-102或瑞戈非尼暴露/不耐受	SD≥7周	是
Xu 2017 [5]	中国/Ⅱ期	呋喹替尼5 mg d1~21+BSC vs 安慰剂+BSC	47/24	≥2线标准治疗；既往抗VEGF/EGFR允许但非必需	SD≥8周	是
Sanoff 2018 [10]	美国/爱尔兰/Ⅱ期	FOLFIRI+间歇瑞戈非尼 vs FOLFIRI+安慰剂	120/61	一线含奥沙利铂方案进展后的二线联合治疗	影像学每8周评价；未明确与主要研究一致的SD最低持续时间	否，仅敏感性

注：BSC为最佳支持治疗；SD为疾病稳定。FRESCO-2随机纳入461例和230例患者，SAE分析分别基于456例和230例安全性分析人群；FRESCO随机纳入278例和138例患者，SAE分析分别基于278例和137例安全性分析人群；Sanoff 2018的DCR主要基于完成首次影像学评价的可评价人群（102/58例）。

表2 主要传统Meta分析结果

Table 2. Results of the primary conventional Meta-analysis

结局	药物	k	效应量（95%CI）	*P*	I^2
DCR	瑞戈非尼	2	OR：6.69（2.06，21.74）	0.002	80.7%
DCR	呋喹替尼	3	OR：8.14（5.59，11.86）	<0.001	28.7%
ORR	瑞戈非尼	2	OR：3.61（0.64，20.31）	0.145	0%
ORR	呋喹替尼	3	OR：6.15（1.11，33.99）	0.037	0%
OS	瑞戈非尼	2	HR：0.67（0.48，0.93）	0.015	66.9%
OS	呋喹替尼	3	HR：0.66（0.57，0.76）	<0.001	0%
PFS	瑞戈非尼	2	HR：0.40（0.26，0.63）	<0.001	81.8%
PFS	呋喹替尼	3	HR：0.30（0.26，0.34）	<0.001	0%
SAEs	瑞戈非尼	2	OR：1.21（0.92，1.60）	0.181	0%
SAEs	呋喹替尼	3	OR：1.46（0.75，2.87）	0.266	69.4%

2.6 网状Meta分析结果

在采用共同异质性参数的随机效应网状模型中，①DCR方面，瑞戈非尼与安慰剂比较的OR为6.00［95%CI（2.84，12.65），*P*<0.001］，呋喹替尼与安慰剂比较的OR为8.44［95%CI（4.57，15.61），*P*<0.001］；呋喹替尼与瑞戈非尼的间接比较OR为1.41［95%CI（0.54，3.70），*P*=0.488］。②ORR方面，瑞戈非尼与安慰剂的OR为3.61［95%CI（0.64，20.31），*P*=0.145］，呋喹替尼与安慰剂的OR为6.15［95%CI（1.11，33.99），*P*=0.037］；两药间接比较OR为1.70［95%CI（0.15，19.32），*P*=0.668］。③SAEs方面，瑞戈非尼与安慰剂的OR为1.23［95%CI（0.69，2.17），*P*=0.482］，呋喹替尼与安慰剂的OR为1.40［95%CI（0.81，2.41），*P*=0.225］；呋喹替尼与瑞戈非尼的间接比较OR为1.14［95%CI（0.52，2.51），*P*=0.741］。上述两药间接比较均未检出统计学显著性差异，但DCR、ORR和SAEs的CI均不能排除具有临床意义的差异，尤其ORR的区间极宽，因此不应解释为两药等效（表3，附件图7）。

2.7 敏感性分析

剔除Xu 2017[5]后，呋喹替尼DCR、OS和PFS的效应方向及统计学显著性基本稳定；ORR仍达到统计学显著性，但CI进一步扩大，且由于所有安慰剂组均为零事件并采用连续性校正，该结果可能对零事件处理方法较为敏感；SAEs仍未检出统计学显著性差异且估计不精确。仅纳入Ⅲ期试验时结果与剔除Xu 2017相同。剔除Xu 2017研究后，网状间接比较仍未检出呋喹替尼与瑞戈非尼在DCR［OR=1.35，95%CI（0.38，4.81），*P*=0.644］、ORR［OR=2.88，95%CI（0.20，40.83），*P*=0.435］及SAEs［OR=1.22，95%CI（0.43，3.47），*P*=0.703］方面的统计学显著性差异（表4）。

将Sanoff 2018纳入瑞戈非尼扩展PICO分析后[10]，DCR合并OR为4.28［95%CI（1.34，13.66）］，ORR合并OR为1.90［95%CI（0.96，3.75），*P*=0.067］，OS合并HR为0.75［95%CI（0.54，1.04），*P*=0.089］，PFS合并HR为0.48［95%CI（0.30，0.77），*P*=0.003］。扩展PICO网状分析中，呋喹替尼与瑞戈非尼在DCR和ORR方面仍未检出统计学差异，但效应估计发生变化。

固定效应模型与Paule-Mandel随机效应模型的效应方向总体一致。瑞戈非尼DCR、OS及PFS的HKSJ方法的CI明显扩大并跨越无效线；在仅纳入3项研究且事件稀疏的情况下，呋喹替尼ORR的HKSJ方法的CI亦跨越无效线。逐一剔除分析显示，剔除FRESCO-2后呋喹替尼SAEs合并OR为2.22［95%CI（1.04，4.76）］；剔除FRESCO后为1.00［95%CI（0.73，1.37）］，提示该结果对研究纳入范围较为敏感。

2.8 GRADE证据质量评价

采用GRADE方法对主要结局进行证据质量评价。总体而言，瑞戈非尼和呋喹替尼改善OS和PFS的证据质量主要受到研究间异质性、研究背景差异及间接性的影响，因此部分结局降级为中等质量证据。DCR、ORR及SAEs等结局由于存在结局替代性、事件数量有限、估计不精确或网络证据间接性等问题，证据质量进一步降低（表5）。

表3 网状Meta分析结果

Table 3. Results of the network Meta-analysis

结局	比较	OR（95%CI）	*P*
DCR	瑞戈非尼 vs 安慰剂	6.00（2.84，12.65）	<0.001
DCR	呋喹替尼 vs 安慰剂	8.44（4.57，15.61）	<0.001
DCR	呋喹替尼 vs 瑞戈非尼	1.41（0.54，3.70）	0.488
ORR	瑞戈非尼 vs 安慰剂	3.61（0.64，20.31）	0.145
ORR	呋喹替尼 vs 安慰剂	6.15（1.11，33.99）	0.037
ORR	呋喹替尼 vs 瑞戈非尼	1.70（0.15，19.32）	0.668
SAEs	瑞戈非尼 vs 安慰剂	1.23（0.69，2.17）	0.482
SAEs	呋喹替尼 vs 安慰剂	1.40（0.81，2.41）	0.225
SAEs	呋喹替尼 vs 瑞戈非尼	1.14（0.52，2.51）	0.741

注：DCR和ORR中OR>1表示前者肿瘤应答率较高；SAEs中OR>1表示前者严重不良事件发生风险较高。

表4 剔除Xu 2017后的呋喹替尼敏感性分析

Table 4. Sensitivity analysis of fruquintinib after exclusion of Xu 2017

结局	主要分析（95%CI）	剔除Xu 2017（95%CI）	判断
DCR	OR：8.14（5.59，11.86）	OR：8.44（4.76，14.95）	方向和显著性稳定
ORR	OR：6.15（1.11，33.99）	OR：10.39（1.39，77.89）	方向一致，但CI极宽且可能对连续性校正方法较为敏感，稳健性有限
SAEs	OR：1.46（0.75，2.87）	OR：1.60（0.55，4.69）	均未检出差异，估计不精确
OS	HR：0.66（0.57，0.76）	HR：0.66（0.57，0.76）	稳定
PFS	HR：0.30（0.26，0.34）	HR：0.29（0.24，0.36）	方向稳定

注：OS主要分析与剔除Xu 2017后的合并效应量在保留两位小数时均为HR=0.66，95%CI（0.57，0.76）。两者未四舍五入结果分别为HR=0.659，95%CI（0.570，0.761）和HR=0.656，95%CI（0.566，0.761）。

表5 主要结局的GRADE证据质量评价概要

Table 5. Summary of GRADE certainty of evidence for main outcomes

结局指标	比较	研究数量（例数）	效应量（95%CI）	降级因素	证据质量
OS	瑞戈非尼 vs 安慰剂	2项RCT（964例）	HR：0.67（0.48，0.93）	不一致性[1]（I^2=66.9%）	中等
OS	呋喹替尼 vs 安慰剂	3项RCT（1178例）	HR：0.66（0.57，0.76）	间接性[2]	中等
PFS	瑞戈非尼 vs 安慰剂	2项RCT（964例）	HR：0.40（0.26，0.63）	不一致性[1]（I^2=81.8%）	中等
PFS	呋喹替尼 vs 安慰剂	3项RCT（1178例）	HR：0.30（0.26，0.34）	间接性[2]	中等
DCR[3]	瑞戈非尼 vs 安慰剂	2项RCT（964例）	OR：6.69（2.06，21.74）	不一致性；结局间接性[2]	低
DCR[3]	呋喹替尼 vs 安慰剂	3项RCT（1178例）	OR：8.14（5.59，11.86）	结局间接性[2]	中等
ORR[3]	瑞戈非尼 vs 安慰剂	2项RCT（964例）	OR：3.61（0.64，20.31）	不精确性（置信区间较宽）	低
ORR[3]	呋喹替尼 vs 安慰剂	3项RCT（1178例）	OR：6.15（1.11，33.99）	零事件；不精确性；结局间接性[2]	低
SAEs	瑞戈非尼 vs 安慰剂	2项RCT（964例）	OR：1.23（0.69，2.17）	不精确性（事件数量有限）	中等
SAEs	呋喹替尼 vs 安慰剂	3项RCT（1178例）	OR：1.40（0.81，2.41）	不一致性；不精确性	低

注：[1]不一致性主要依据研究间异质性评价，包括I^2统计量及效应量差异。[2]间接性主要考虑研究人群、治疗背景、既往治疗暴露及结局定义差异；对于DCR和ORR，同时考虑其作为替代结局与患者重要临床获益之间可能存在的不完全一致。[3]DCR和ORR为肿瘤应答替代结局。由于各结局纳入研究数量均较少（<10项），未进行漏斗图及统计学发表偏倚检验，因此发表偏倚风险无法充分排除，但未作为单独降级因素。

3 讨论

本研究在重新核对6项RCT的研究设计、分析人群及原始结局数据后，将5项三线及以上口服单药联合最佳支持治疗的RCT纳入主要分析[2-6]，共涉及2 142例患者；治疗线次、背景治疗及干预方式明显不同的Sanoff 2018[10]研究仅用于扩展PICO敏感性分析。Paule-Mandel随机效应主要分析提示，瑞戈非尼和呋喹替尼与安慰剂相比在OS、PFS和DCR方面均呈获益方向；但瑞戈非尼部分结局存在较高异质性，且HKSJ敏感性分析的CI明显扩大，表明部分统计学结论对模型选择较为敏感。网状Meta分析未检出呋喹替尼与瑞戈非尼在DCR、ORR及SAE方面的统计学差异，但各间接比较的CI均不能排除具有临床意义的差异。总体而言，本研究提示瑞戈非尼和呋喹替尼均具有后线治疗价值，但现有间接证据尚未显示其中一种药物在肿瘤应答或严重不良事件方面具有明确的整体优势，因此临床选择应更多结合患者既往治疗暴露、基础状况、不良反应风险、药物可及性及治疗偏好进行个体化决策。

从肿瘤应答结局看，两药的临床获益主要表现为疾病控制，而非明显的肿瘤缩小。瑞戈非尼的ORR与安慰剂比较未达到统计学显著性；呋喹替尼ORR在主要分析中呈获益信号，但3项研究[4-6]的安慰剂组均未观察到客观缓解事件，合并结果依赖连续性校正且CI较宽，HKSJ分析后区间亦跨越无效线。因此，ORR结果应视为探索性发现。对于后线抗血管生成治疗，延缓疾病进展和维持疾病稳定可能比获得客观缓解更符合其主要疗效特征，但各研究对纳入DCR的疾病稳定最低持续时间分别规定为6、7或8周，这种结局定义差异仍可能影响间接比较的传递性。

瑞戈非尼DCR、OS和PFS均存在中高程度异质性。CONCUR主要纳入亚洲患者，部分患者既往未接受抗VEGF或抗EGFR治疗；CORRECT则为国际多中心研究，入组患者既往标准治疗和靶向治疗暴露更加充分[2-3]。两项研究的效应方向一致，但DCR单项OR分别为13.36和3.97，PFS单项HR分别为0.31和0.49，提示治疗效应幅度存在明显差异。由于每项结局仅包含2项瑞戈非尼研究，无法通过Meta回归可靠区分地域、既往治疗、耐药程度及后续治疗等因素的独立影响。HKSJ分析产生的宽CI进一步提示，在研究数量极少的情况下，常规Wald区间可能低估合并效应的不确定性。相较而言，呋喹替尼OS、PFS和DCR的研究间一致性较好，但FRESCO[4]、Xu 2017[5]和FRESCO-2[6]在既往治疗程度及研究地域方面仍存在差异。尤其FRESCO-2纳入了既往接受或不耐受曲氟尿苷替匹嘧啶、瑞戈非尼或两者的高度经治患者[6]，该研究支持呋喹替尼在既往多种后线药物暴露后仍可能具有治疗活性，但不能据此证明“瑞戈非尼后序贯呋喹替尼”优于相反顺序或其他治疗序列。有关呋喹替尼最优使用顺序的问题目前仍缺乏前瞻性随机证据[19]。

安全性方面，本研究将“任何SAE”与CTCAE≥3级不良事件严格区分。严重性反映事件是否导致死亡、危及生命、住院或持续残疾等后

果，而CTCAE分级主要反映不良事件严重程度，两者不能相互替代[14]。Sanoff 2018[10]报告的治疗组和对照组≥3级不良事件发生人数分别为95/120例和36/61例。由于该指标反映的是不良事件的严重程度分级，并非“任何SAE”的发生人数，因此未将其纳入SAE合并分析。统一采用“任何SAE”的定义，并以各研究的安全性分析人群为基础重新分析后，瑞戈非尼SAEs异质性由原分析的高异质性降至I^2=0%，表明原结果可能受到结局误分类及临床异质性研究纳入的共同影响。呋喹替尼SAE合并结果仍存在较高异质性，且逐一剔除FRESCO或FRESCO-2后效应估计明显改变。因此，网状Meta分析未检出瑞戈非尼与呋喹替尼在SAEs发生风险方面的统计学差异，但效应估计不够精确，尚不能排除具有临床意义的安全性差异，也不能据此认定两药安全性等效或完全相同。

两药靶点谱的差异可能影响其具体不良反应谱和管理方式。瑞戈非尼除抑制VEGFR1~3外，还作用于TIE2、PDGFR、FGFR、RAF、KIT及RET等多种激酶；呋喹替尼主要选择性抑制VEGFR1~3[2-6]。临床中需关注瑞戈非尼相关手足皮肤反应、疲乏、腹泻、高血压及肝功能异常，以及呋喹替尼相关高血压、蛋白尿和手足皮肤反应[2-6, 20]。然而，靶点数量或选择性不能直接用于推断某种药物具有更高疗效或更低总体SAE风险。对于瑞戈非尼，ReDOS随机Ⅱ期研究显示，由80 mg/d开始并逐周递增至患者可耐受剂量的策略，可使更多患者进入第3个治疗周期，为降低早期毒性导致的停药提供了可行方案[21]。因此，本研究基于注册RCT标准起始剂量所得的安全性结果，未必完全代表当前采用个体化剂量递增和强化不良反应管理后的真实临床表现。

当前mCRC后线治疗已经由少数单药选择发展为多方案并存、分子分层和治疗序贯并重的治疗格局。SUNLIGHTⅢ期研究显示，与曲氟尿苷替匹嘧啶单药相比，曲氟尿苷替匹嘧啶联合贝伐珠单抗可延长OS和PFS[22]。此外，HER2扩增、KRAS G12C等可干预分子异常以及基于循环肿瘤DNA筛选的抗EGFR再挑战，进一步扩大了特定患者的后线治疗选择[23]。因此，瑞戈非尼与呋喹替尼不应被视为后线治疗中相互排斥的唯一选择，本研究也不能用于比较两药与曲氟尿苷替匹嘧啶联合贝伐珠单抗或分子靶向方案的相对优劣。本研究在限定为口服抗血管生成单药联合最佳支持治疗的框架内，明确两药相对效应及其不确定性，为复杂后线治疗序列中的个体化选择提供证据边界。

在缺乏经验证预测性生物标志物和头对头试验的情况下，两药选择仍应基于患者整体情况。临床决策可综合考虑既往氟尿嘧啶、奥沙利铂、伊立替康、抗VEGF、抗EGFR、曲氟尿苷替匹嘧啶及瑞戈非尼暴露，ECOG体力状态、肝功能、血压、蛋白尿和既往手足皮肤反应，合并用药、口服治疗依从性、药物可及性及患者偏好[1, 20, 24]。瑞戈非尼患者还可结合早期毒性监测实施个体化剂量递增[21]；呋喹替尼则应加强血压和尿蛋白监测[1]。上述因素主要用于评估药物适用性及不良反应管理，目前尚不能被视为能够预测瑞戈非尼或呋喹替尼相对获益的生物标志物。

抗血管生成TKI联合免疫检查点抑制剂是MSS/pMMR mCRC后线治疗的重要探索方向。美国多中心单臂Ⅱ期研究中，瑞戈非尼联合纳武利尤单抗的ORR为7%，且观察到的缓解均发生于无肝转移患者，提示肝转移状态和肿瘤免疫微环境可能影响联合治疗效果[25]。呋喹替尼联合特瑞普利单抗的单臂Ⅱ期研究也报告了初步抗肿瘤活性，但样本量较小且缺乏对照组[26]；多中心真实世界研究显示，呋喹替尼在临床实践中已被用于单药或联合化疗、免疫治疗，但观察性数据易受患者选择及治疗方案异质性的影响[27]。现阶段上述联合策略仍属于探索性治疗，不能替代随机对照证据。未来研究应重点识别可能从抗血管生成联合免疫治疗中获益的人群，并将肝转移、分子分型及免疫微环境指标作为前瞻性分层因素。

与既往研究相比，本研究重新限定主要PICO，排除二线联合化疗研究对主要网络的影响；统一“任一SAE”定义，避免将≥3级不良事件与SAE混合；对研究地域、治疗线次、既往靶向治疗、DCR评价时间及分析人群进行传递性评价；并通过Paule-Mandel、固定效应和HKSJ方法以及研究剔除分析检验模型依赖性。同时，考虑到网络为无闭合回路的开放星形结构，本研究放弃了可能造成过度解释的SUCRA排序，将效应量、95%CI及其不确定性作为主要判断依据。这些处理有助于避免将“未检出统计学差异”误解为“等效”，也为稀疏网络Meta分析中有害结局定义、

排序解释和传递性评价提供了可借鉴的分析框架。

本研究仍存在若干局限。第一，本研究主要分析仅纳入5项RCT，每个药物及结局指标仅包含2~3项研究，研究数量有限，导致异质性方差估计及HKSJ推断稳定性不足，且无法开展可靠的Meta回归分析。第二，缺乏瑞戈非尼与呋喹替尼的直接比较研究，且未形成闭合回路，因此传递性仅能基于研究特征进行定性评价。不同研究在地域、试验阶段、既往治疗暴露、DCR评价时间及SAE分析人群等方面存在差异，可能导致残余传递性不确定，故两药间接比较结果需谨慎解释。第三，部分肿瘤应答结局存在事件稀少问题，尤其ORR分析中多项安慰剂组未观察到事件，合并效应依赖0.5连续性校正。尽管该方法常用于零事件数据处理，但在事件绝对数极低时可能引入一定偏倚，因此ORR结果应视为探索性发现。第四，各纳入研究在DCR定义（包括疾病稳定持续时间要求）、既往治疗暴露程度及SAE分析人群等方面存在差异，可能影响结局比较的一致性。第五，本研究基于研究层面汇总数据，无法进一步开展个体患者水平分析，因此不能评价RAS、BRAF、HER2、MSI/MMR状态、肝转移、ECOG体力状态、既往抗血管生成治疗及实际剂量强度等因素对治疗效果的影响。第六，本研究仅对DCR、ORR及SAEs进行了网状Meta分析，未对OS和PFS构建网络模型，因此不能据此比较两药的相对生存获益。此外，本研究未纳入曲氟尿苷替匹嘧啶联合贝伐珠单抗及其他分子靶向治疗方案，研究结论主要适用于瑞戈非尼与呋喹替尼两种口服抗血管生成治疗方案之间的比较。第七，由于各结局纳入研究数量均较少，无法可靠开展漏斗图分析及发表偏倚统计检验，因此本研究未进行正式发表偏倚评估，潜在发表偏倚对结果的影响仍不能完全排除。

未来研究应优先开展瑞戈非尼与呋喹替尼的直接比较RCT或高质量前瞻性实效研究，统一DCR评价时间、SAE定义及安全性分析人群，并系统记录实际剂量强度、剂量中断、患者报告结局和生活质量。研究设计还应根据既往瑞戈非尼、曲氟尿苷替匹嘧啶及抗VEGF治疗暴露、肝转移状态和分子分型进行分层，以回答不同治疗序列和特定患者亚组的相对获益问题。个体患者数据Meta分析以及基于规范化真实世界数据的目标试验模拟，也可能为难以通过传统头对头RCT解决的序贯治疗问题提供补充证据。

Paule-Mandel随机效应主要分析提示，瑞戈非尼和呋喹替尼较安慰剂可能为既往标准治疗失败的mCRC患者带来生存和疾病控制获益，但部分结果存在异质性，且对统计模型或研究纳入范围较为敏感。网状Meta分析未检出两药在DCR、ORR及SAEs方面的统计学差异，现有证据尚不足以确定两药的相对疗效或安全性优势，也不足以建立治疗优先顺序；未来仍需开展分层充分、结局定义统一的直接比较研究。

附件见《药物流行病学杂志》官网附录（https://ywlxbx.whuznhmedj.com/futureApi/storage/appendix/202602079.pdf）

利益冲突声明：作者声明本研究不存在任何经济或非经济利益冲突。

参考文献

1 国家卫生健康委办公厅. 新型抗肿瘤药物临床应用指导原则(2024年版)[S/OL]. 2024-12-31.

2 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X.

3 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70156-7.

4 Li J, Qin S, Xu RH, 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. DOI: 10.1001/jama.2018.7855.

5 Xu RH, Li J, Bai Y, et al. Safety and efficacy of fruquintinib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: a phase Ib study and a randomized double-blind phase II study[J]. J Hematol Oncol, 2017, 10: 22. DOI: 10.1186/s13045-016-0384-9.

6 Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study[J]. Lancet, 2023, 402(10395): 41-53. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00772-9.

7 王长之, 龚立雄, 陈晓博. 呋喹替尼与瑞戈非尼治疗转移性结直肠癌疗效与安全性Meta分析[J]. 中国药业, 2020, 29(5): 152-156.

[Wang CZ, Gong LX, Chen XB. Meta-analysis of the efficacy and safety of fruquintinib versus regorafenib in the treatment of metastatic colorectal cancer[J]. China Pharmaceuticals, 2020, 29(5): 152-156.] DOI: 10.3969/j.issn.1006-4931.2020.05.041.

8 颜世群, 黄杭. 瑞戈非尼、呋喹替尼、TAS-102治疗转移性结直肠癌的疗效及安全性的Meta分析[J]. 临床合理用药, 2024, 17(16): 8-13. [Yan SQ, Huang H. Meta-analysis of the efficacy and safety of regorafenib, fruquintinib and TAS-102 in the treatment of metastatic colorectal cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Rational Drug Use, 2024, 17(16): 8-13.] DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2024.16.003.

9 陈邓林, 盛莉, 王琳. 呋喹替尼与瑞戈非尼三线治疗亚裔晚期结直肠癌疗效与安全性的调整间接比较[J]. 临床肿瘤学杂志, 2019, 24(10): 919-924. [Chen DL, Sheng L, Wang L. Adjusted indirect comparison of the efficacy and safety of fruquintinib versus regorafenib as third-line treatment for Asian patients with advanced colorectal cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2019, 24(10): 919-924.]

10 Sanoff HK, Goldberg RM, Ivanova A, et al. Multicenter, randomized, double-blind phase 2 trial of FOLFIRI with regorafenib or placebo as second-line therapy for metastatic colorectal cancer[J]. Cancer, 2018, 124(15): 3118-3126. DOI: 10.1002/cncr.31552.

11 Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al, eds. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, version 6.5 (updated August 2024)[EB/OL]. Cochrane, 2024.

12 Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews[J]. BMJ, 2021, 372: n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.

13 Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations[J]. Ann Intern Med, 2015, 162(11): 777-784. DOI: 10.7326/M14-2385.

14 National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 5.0[S/OL]. 2017.

15 Sterne JAC, Savović J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials[EB/OL]. Cochrane, 2019.

16 Paule RC, Mandel J. Consensus values and weighting factors[J]. J Res Natl Bur Stand, 1982, 87(5): 377-385. DOI: 10.6028/jres.087.022.

17 Hartung J, Knapp G. On tests of the overall treatment effect in Meta-analysis with normally distributed responses[J]. Stat Med, 2001, 20(12): 1771-1782. DOI: 10.1002/sim.791.

18 Owen RK, Bradbury N, Xin Y, et al. MetaInsight: an interactive web-based tool for analyzing, interrogating, and visualizing network meta-analyses using R-shiny and netmeta[J]. Res Synth Methods, 2019, 10(4): 569-581. DOI: 10.1002/jrsm.1373.

19 Stucchi E, Bartolini M, Airoldi M, et al. Fruquintinib as new treatment option in metastatic colorectal cancer patients: is there an optimal sequence?[J]. Expert Opin Pharmacother, 2024, 25(4): 371-382. DOI: 10.1080/14656566.2024.2336069.

20 金蜜, 王陈翔, 叶中将, 等. 血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂肝毒性风险的网状Meta分析[J]. 药物流行病学杂志, 2024, 33(12): 1400-1413. [Jin M, Wang CX, Ye ZJ, et al. Risk of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor induced hepatotoxicity: a network Meta-analysis[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2024, 33(12): 1400-1413.] DOI: 10.12173/j.issn.1005-0698.202404061.

21 Bekaii-Saab TS, Ou FS, Ahn DH, et al. Regorafenib dose-optimisation in patients with refractory metastatic colorectal cancer (ReDOS): a randomised, multicentre, open-label, phase 2 study[J]. Lancet Oncol, 2019, 20(8): 1070-1082. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30272-4.

22 Prager GW, Taieb J, Fakih M, et al. Trifluridine-tipiracil and bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer[J]. N Engl J Med, 2023, 388(18): 1657-1667. DOI: 10.1056/NEJMoa2214963.

23 Ciracì P, Studiale V, Taravella A, et al. Late-line options for patients with metastatic colorectal cancer: a review and evidence-based algorithm[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2025, 22(1): 28-45. DOI: 10.1038/s41571-024-00965-0.

24 朱建波, 王江峰, 吕良忠. 呋喹替尼与瑞戈非尼作为转移性结直肠癌三线治疗的成本-效用分析[J]. 药物流行病学杂志, 2022, 31(3): 173-177. [Zhu JB, Wang JF, Lyu LZ. Cost-effectiveness analysis of fruquintinib versus regorafenib as third-line therapy for metastatic colorectal cancer[J]. Chinese Journal of Pharmacoepidemiology, 2022, 31(3): 173-177.] DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.03.006.

25 Fakih M, Raghav KPS, Chang DZ, et al. Regorafenib plus nivolumab in patients with mismatch repair-proficient/microsatellite stable metastatic colorectal cancer: a single-arm, open-label, multicentre phase 2 study[J]. EClinicalMedicine, 2023, 58: 101917. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.101917.

26 Ma S, Chen R, Duan L, et al. Efficacy and safety of toripalimab with fruquintinib in the third-line treatment of refractory advanced metastatic colorectal cancer: results of a single-arm, single-center, prospective, phase II clinical study[J]. J Gastrointest Oncol, 2023, 14(2): 1052-1063. DOI: 10.21037/jgo-23-108.

27 Xu D, Zeng S, Qiu W, et al. Fruquintinib in refractory metastatic colorectal cancer: a multicenter real-world study[J]. ESMO Open, 2024, 9(11): 103702. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.103702.

收稿日期：2026 年 02 月 28 日 修回日期：2026 年 06 月 16 日
本文编辑：桂裕亮 李绪辉