化疗联合卡瑞利珠单抗用于不可手术微卫星稳定型结直肠癌的临床观察Δ

虞伟妃*，汪笑秋#，赵丽萍，冯继红，周珏伊（丽水市人民医院肿瘤放化疗科，浙江 丽水 323000）

中图分类号 R979.1　　**文献标志码** A　　**文章编号** 1001-0408（2023）10-1242-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2023.10.17

摘　要　目的 评价XELOX（奥沙利铂+卡培他滨）化疗联合抗血管生成剂（阿帕替尼）和免疫治疗药物（卡瑞利珠单抗）用于不可手术转移性微卫星稳定（MSS）型结直肠癌（CRC）的疗效与安全性。**方法** 回顾性收集2020年1月—2021年1月丽水市人民医院收治的40例不可手术转移性MSS型CRC患者的临床资料。根据治疗方案将患者分为对照组（20例）和观察组（20例）。对照组患者接受XELOX+阿帕替尼治疗，观察组患者接受XELOX+阿帕替尼+卡瑞利珠单抗治疗。每3周为1个周期，连续治疗2个周期。记录两组患者的客观缓解率（ORR）、疾病控制率（DCR）、无进展生存期（PFS）、总生存期（OS）和不良事件（AEs）发生情况。**结果** 观察组患者的ORR和DCR分别为65.0%、85.0%，对照组患者的ORR和DCR分别为35.0%、75.0%，组间比较差异均无统计学意义（$P>0.05$）。观察组和对照组患者的中位PFS分别为16.0、8.0个月，中位OS分别为19.0、12.5个月，组间比较差异均有统计学意义（$P<0.05$）。两组患者均至少发生1次AEs，且观察组患者的反应性皮肤毛细血管增生、甲亢的发生率均显著高于对照组（40.0% vs. 0和20% vs. 0，$P<0.05$），恶心和呕吐的发生率显著低于对照组（10% vs. 90%，$P<0.05$）。观察组患者发生3级及以上AEs的有14例（70.0%），而对照组仅有5例（25.0%），组间比较差异有统计学意义（$P<0.05$）。但两组患者均未发生不能耐受或致命的严重AEs，相关症状经停药或接受治疗后均得以缓解。**结论** XELOX化疗联合阿帕替尼和卡瑞利珠单抗用于不可手术转移性MSS型CRC患者的效果与XELOX化疗联合阿帕替尼相当，但具有一定的ORR、PFS和OS优势，且安全性可控。

关键词　不可手术；微卫星稳定型；转移性结直肠癌；化疗；免疫治疗；抗血管生成剂

Clinical observation of chemotherapy combined with camrelizumab in patients with inoperable microsatellite stable type colorectal cancer

YU Weifei, WANG Xiaoqiu, ZHAO Liping, FENG Jihong, ZHOU Jueyi (Dept. of Chemoradiotherapy, Lishui People's Hospital, Zhejiang Lishui 323000, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To evaluate the clinical efficacy and safety of XELOX chemotherapy (oxaliplatin+capecitabine) combined with antiangiogenic agent (apatinib) and immunotherapy (camrelizumab) in patients with inoperable metastatic colorectal cancer (CRC) of microsatellite stable (MSS) type. **METHODS** Clinical medical records of 40 patients with inoperable metastatic CRC of MSS type treated in Lishui People's Hospital from January 2020 to January 2021 were retrospectively collected. According to the treatment plan, the patients were divided into control group (20 cases) and observation group (20 cases). Control group was given XELOX+apatinib regimen, while observation group was given XELOX+apatinib+camrelizumab regimen. Every 3 weeks was a treatment cycle, and the treatment lasted for 2 consecutive cycles. The objective response rate (ORR), disease control rate (DCR), progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and adverse events (AEs) were recorded for all patients. **RESULTS** The ORR and DCR of observation group were 65.0% and 85.0%, respectively; and the ORR and DCR of control group were 35.0% and 75.0%, respectively, with no statistical significance between 2 groups ($P>0.05$). The median PFS of observation group and control groups were 16.0 months and 8.0 months, respectively; and the median OS were 19.0 months and 12.5 months, respectively, with statistical significance between 2 groups ($P<0.05$). Each patient in both groups had at least one AEs, and the incidences of reactive skin capillary hyperplasia and hyperthyroidism in observation group (40.0%, 20.0%) were significantly higher than those in control group (both were 0) ($P<0.05$). The incidence of nausea and vomiting in control group (90%) was significantly higher than observation group (10%) ($P<0.05$). There were 14 cases (70.0%) of patients with grade 3 or above AEs in observation group, and only 5 cases (25.0%) in control group, with statistical significance between 2 groups ($P<0.05$). However, no severe AEs that could not be tolerated or fatal occurred in the two groups, which could be alleviated after drug withdrawal or treatment. **CONCLUSIONS** The efficacy of XELOX chemotherapy combined with apatinib and camrelizumab in inoperable metastatic CRC patients of MSS type is comparable to that of XELOX chemotherapy combined with apatinib, but it has certain advantages in ORR, PFS and OS, and controllable safety.

KEYWORDS inoperable; microsatellite stable type; metastatic colorectal cancer; chemotherapy; immunotherapy; antiangiogenic agent

Δ**基金项目** 丽水市科技计划项目（No.2022SJZC032）

＊**第一作者** 主治医师。研究方向：乳腺癌。E-mail：yuweif123@163.com

\# **通信作者** 副主任医师。研究方向：临床医学。E-mail：waxiaoq1234@163.com

在全球常见恶性肿瘤中，结直肠癌（colorectal cancer，CRC）的发病率排名第3位，病死率排名第2位，且多数CRC患者在初次诊断时就已出现转移，5年生存率仅为14.0%[1-2]。目前，不可手术转移性CRC患者的治疗方法主要包括细胞毒性药物治疗、生物和靶向治疗等，患者的生存结局虽得以改善，但原发肿瘤位置和耐药性突变仍会限制临床治疗方法的选择[3-4]。

近年来，免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs），特别是靶向程序性死亡1（programmed death-1，PD-1）、程序性死亡配体1（programmed death-ligand 1，PD-L1）和细胞毒性T淋巴细胞抗原4（cytotoxic T lymphocyte antigen 4，CTLA-4）制剂，已被广泛应用于临床[5]。然而，临床实践显示，仅有缺陷错配修复（mismatch repair-deficient，dMMR）或转移性微卫星不稳定性高（microsatellite instability high-frequency，MSI-H）的CRC患者能受益于ICIs的治疗[5]，而转移性微卫星稳定（microsatellite stable，MSS）型CRC患者接受ICIs治疗可能无效[6]。因此，如何突破MSS型CRC患者免疫治疗的瓶颈，已成为最近研究的热点课题。目前，已有研究探索了MSS型CRC患者免疫治疗联合其他治疗模式的可行性，并发现联合方案具有一定的抗肿瘤效果，且其安全性可控[7-8]。

XELOX化疗方案包括奥沙利铂和卡培他滨，是CRC经典化疗方案之一[9]。奥沙利铂可通过促使肿瘤细胞释放高迁移率族蛋白B1（high-mobility group box 1，HMGB1）来诱导免疫原性细胞死亡，该蛋白可被Toll样受体4（Toll-like receptor 4，TLR4）识别并可激活$CD8^+$T细胞[10]。卡培他滨是抗代谢药5-氟尿嘧啶（5-fluorouracil，5-FU）的前体物质，可通过一系列酶促反应转化为5-FU，在CRC和胆道癌等恶性肿瘤的临床试验中得以应用[11-12]。阿帕替尼是一种新型的抗血管生成剂，可通过内质网应激来诱导CRC细胞凋亡和保护性自噬[13]。卡瑞利珠单抗作为一种免疫治疗药物，能够阻断PD-1与PD-L1的结合，从而抑制肿瘤细胞免疫逃逸，现已被批准用于复发性霍奇金淋巴瘤、晚期肝细胞癌和非小细胞肺癌等恶性肿瘤的临床治疗[14]。Zhou等[15]研究表明，转移性MSS型CRC患者对XELOX化疗联合卡瑞利珠单抗和抗血管生成剂贝伐珠单抗表现出高反应率，该联合方案可作为潜在治疗选择。在现有临床实践的基础上，本文拟进一步探究XELOX化疗联合阿帕替尼和卡瑞利珠单抗用于不可手术转移性MSS型CRC患者的疗效和安全性，旨在为该类患者寻找有效的治疗方案，以获得更大的生存获益。

1 资料与方法

1.1 资料来源

回顾性收集2020年1月－2021年1月我院收治的不可手术转移性MSS型CRC患者的临床资料。根据治疗方案的不同将患者分为对照组和观察组。本研究方案经医院医学伦理委员会审查批准（批件号LLW-FO-403）。

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准包括：（1）经组织学确诊为MSS型CRC（PMS2、MLH1、MSH2、MSH6错配修复蛋白表达均为阳性），且无手术切除指征；（2）至少有1处可测量病灶；（3）未接受过针对转移性疾病的化疗；（4）预期生存期至少12周。本研究的排除标准包括：（1）对本研究所用药物不耐受者；（2）伴有其他恶性肿瘤者；（3）合并认知功能障碍、肝肾功能异常、胃肠道出血者；（4）妊娠期或哺乳期妇女。根据上述标准，共纳入40例不可手术转移性MSS型CRC患者的临床资料。

1.3 治疗方案

对照组患者（20例）接受XELOX化疗联合阿帕替尼治疗：第1天，接受奥沙利铂甘露醇注射液（江苏恒瑞医药股份有限公司，国药准字H20050962，规格100 mL∶奥沙利铂0.1 g与甘露醇5.0 g）130 mg/m^2，持续静脉滴注2 h；第1～14天，接受卡培他滨片（上海罗氏制药有限公司，国药准字H20073024，规格0.5 g）1 000 mg/m^2，每天2次，口服；第1～21天，接受甲磺酸阿帕替尼片[江苏恒瑞医药股份有限公司，国药准字H20140103，规格按阿帕替尼（$C_{24}H_{23}N_5O$）计0.25 g]500 mg，每天1次，餐后口服。每3周为1个周期，连续治疗2个周期。

观察组患者（20例）接受XELOX化疗联合阿帕替尼和卡瑞利珠单抗治疗：XELOX化疗和阿帕替尼的用法用量同对照组；在此基础上，接受注射用卡瑞利珠单抗（苏州盛迪亚生物医药有限公司，国药准字S20190027，规格200 mg）200 mg，于每个周期的第1天静脉滴注。每3周为1个周期，连续治疗2个周期。

1.4 随访

患者每2个周期进行1次门诊复诊随访，通过CT评估其治疗效果。此外，患者每月接受电话随访并提供其预后信息及不良事件（adverse events，AEs）发生情况，直至患者出现疾病进展、死亡或其他严重不良事件（如高血压、疲劳、中性粒细胞减少症和白细胞减少症等）。

1.5 疗效、安全性指标及评价标准

主要疗效指标包括客观缓解率（objective response rate，ORR）、疾病控制率（disease control rate，DCR）、无进展生存期（progression-free survival，PFS）、总生存期（overall survival，OS）和AEs发生情况。

疗效参考《实体肿瘤疗效评价标准1.1》（RECIST 1.1）进行判定，包括完全缓解（complete response，CR）、部分缓解（partial response，PR）、疾病进展（progressive disease，PD）和疾病稳定（stable disease，SD）；按下式分别计算ORR、DCR：ORR＝（CR例数+PR例数）/总例数×100%，DCR＝（CR例数+PR例数+SD例数）/总例数×100%[16]。

PFS是指从首次给药之日至PD或死亡时间；OS是指从首次给药之日至任何原因导致的死亡或随访截止

时间[15]。

参考《不良事件通用术语标准5.0版》(CTCAE 5.0)将AEs分为1～5级[17]。

1.6 统计学分析

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。数据以中位数、均数、标准差和率等进行描述性统计。计数资料以例数或率表示，采用χ^2检验；计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，采用t检验。采用Kaplan-Meier法分析患者PFS和OS，并进行Log-Rank检验。检验水准$\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 两组患者的基线特征

在本研究纳入的患者中，年龄≥60岁者占大多数(62.5%)；男性21例(52.5%)，女性19例(47.5%)；29例患者(72.5%)的东部肿瘤协作组体能状态(Eastern Cooperative Oncology Group performance status，ECOG PS)评分为0分，9例(22.5%)为1分，2例(5.0%)为2分；有30例患者(75.0%)为原发性结肠癌，10例(25.0%)为原发性直肠癌；有23例患者(57.5%)伴肝转移。两组患者上述各项指标比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。两组患者的基线特征见表1(同一患者可能涉及多个远处转移部位，故该项合计值大于患者总数)。

表1 两组患者的基线特征

参数	对照组(n=20)	观察组(n=20)	合计(n=40)
年龄/岁	65.3±13.5	65.15±13.3	65.2±13.2
年龄/[例(%)]			
≥60岁	13(65.0)	12(60.0)	25(62.5)
<60岁	7(35.0)	8(40.0)	15(37.5)
性别/[例(%)]			
男性	11(55.0)	10(50.0)	21(52.5)
女性	9(45.0)	10(50.0)	19(47.5)
ECOG PS评分/[例(%)]			
0分	14(70.0)	15(75.0)	29(72.5)
1分	5(25.0)	4(20.0)	9(22.5)
2分	1(5.0)	1(5.0)	2(5.0)
原发肿瘤位置/[例(%)]			
结肠	15(75.0)	15(75.0)	30(75.0)
右侧结肠	8(40.0)	7(35.0)	15(37.5)
左侧结肠	7(35.0)	8(40.0)	15(37.5)
直肠	5(25.0)	5(25.0)	10(25.0)
转移类型/[例(%)]			
伴肝转移	11(55.0)	12(60.0)	23(57.5)
不伴肝转移	9(45.0)	8(40.0)	17(42.5)
远处转移部位/[例(%)]			
肝	11(55.0)	12(60.0)	23(57.5)
肺	8(40.0)	6(30.0)	14(35.0)
淋巴结	5(25.0)	6(30.0)	11(27.5)
腹膜	4(20.0)	5(25.0)	9(22.5)
腹腔	5(25.0)	4(20.0)	9(22.5)
其他	3(15.0)	2(10.0)	5(12.5)

2.2 两组患者的疗效比较

本研究未见CR患者。观察组患者达到PR的有13例，ORR为65.0%(13/20)；而对照组仅有7例患者达到PR，ORR仅为35.0%(7/20)；观察组患者的DCR为85.0%(17/20)，对照组患者的DCR为75.0%(15/20)；两组患者的ORR、DCR比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见图1。

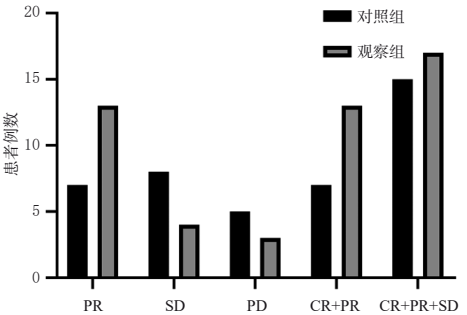
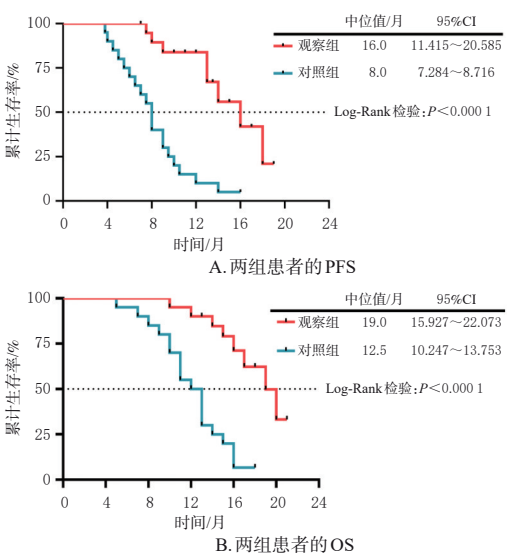


图1 两组患者的疗效

本研究中，观察组患者的中位PFS为16.0个月[95%置信区间(confidence interval，CI)(11.415，20.585)]，而对照组患者的中位PFS为8.0个月[95%CI(7.284，8.716)]，观察组显著长于对照组(Log-Rank检验的$P<0.000\ 1$)，详见图2A。观察组患者的中位OS为19.0个月[95%CI(15.927，22.073)]，而对照组患者的中位OS为12.5个月[95%CI(10.247，13.753)]，观察组亦显著长于对照组(Log-Rank检验的$P<0.000\ 1$)，详见图2B。由此推断，XELOX化疗联合阿帕替尼和卡瑞利珠单抗可提高不可手术转移性MSS型CRC患者的生存获益。



A.两组患者的PFS

B.两组患者的OS

图2 两组患者接受治疗后的Kaplan-Meier曲线

2.3 AEs发生情况

两组患者均至少发生1次AEs。观察组患者较常发生的AEs包括高血压(90.0%，18/20)、疲劳(60.0%，12/20)、中性粒细胞减少症(45.0%，9/20)和白细胞减少症(45.0%，9/20)。对照组患者较常发生的AEs包括为高血压(90.0%，18/20)、恶心和呕吐(90.0%，18/20)、手足综合征(65.0%，13/20)和疲劳(65.0%，13/20)。其中，观察组患者的恶心和呕吐发生率显著低于对照组($P<0.05$)；反应性皮肤毛细血管增生(卡瑞利珠单抗最常见

的AEs）和甲亢在观察组患者中的发生率分别为40.0%（8/20）和20.0%（4/20），而在对照组患者中未见发生。上述AEs发生率比较差异均有统计学意义（$P<0.05$）。结果见表2（由于同一患者可同时发生多种AEs，故合计值大于患者总数）。此外，观察组患者发生3级及以上AEs的有14例（70.0%），而对照组仅有5例（25.0%），差异有统计学意义（$P<0.05$）。本研究无患者因AEs而退出试验，也无患者发生不能耐受或致命的严重AEs；所有AEs相关症状经停药或针对性治疗后均得以缓解。这提示XELOX化疗联合阿帕替尼和卡瑞利珠单抗用于不可手术转移性MSS型CRC患者的安全性是可控的。

表2　两组患者的AEs发生情况[例（%）]

AEs	对照组（n=20）		观察组（n=20）		合计（n=40）	
	所有级别	3级及以上	所有级别	3级及以上	所有级别	3级及以上
中性粒细胞减少症	8(40.0)	1(5.0)	9(45.0)	1(5.0)	17(42.5)	2(5.0)
反应性皮肤毛细血管增生	0(0)	0(0)	8(40.0)[a]	0(0)	8(20.0)	0(0)
手足综合征	13(65.0)	0(0)	7(35.0)	3(15.0)	20(50.0)	3(7.5)
高血压	18(90.0)	2(10.0)	18(90.0)	2(10.0)	36(90.0)	4(10.0)
血小板计数减少	7(35.0)	0(0)	7(35.0)	1(5.0)	14(35.0)	1(2.5)
肝功能障碍	5(25.0)	0(0)	4(20.0)	2(10.0)	9(22.5)	2(5.0)
甲亢	0(0)	0(0)	4(20.0)[a]	0(0)	4(10.0)	0(0)
输液相关反应	2(10.0)	0(0)	2(10.0)	0(0)	4(10.0)	0(0)
恶心和呕吐	18(90.0)	0(0)	2(10.0)[a]	1(5.0)	20(50.0)	1(2.5)
腹泻	3(15.0)	1(5.0)	2(10.0)	1(5.0)	5(12.5)	2(5.0)
发热	0(0)	0(0)	3(15.0)	1(5.0)	3(7.5)	1(2.5)
甲状腺功能减退	0(0)	0(0)	2(10.0)	0(0)	2(5.0)	0(0)
高血糖	0(0)	0(0)	2(10.0)	1(5.0)	2(5.0)	1(2.5)
心肌炎	0(0)	0(0)	2(10.0)	0(0)	2(5.0)	0(0)
疲劳	13(65.0)	0(0)	12(60.0)	0(0)	25(62.5)	0(0)
口腔黏膜炎	6(30.0)	0(0)	6(30.0)	0(0)	12(30.0)	0(0)
白细胞减少症	4(20.0)	1(5.0)	9(45.0)	1(5.0)	13(32.5)	2(5.0)

a：与对照组比较，$P<0.05$

3　讨论

尽管早期筛查改善了CRC患者的5年生存率，但仍有25%～50%的CRC患者病情会继续进展，5年中位生存率仅为12.5%[18－19]。近年来，ICIs的上市为CRC患者提供了新的治疗选择，但ICIs单药治疗在转移性MSS型CRC患者中并未显示出良好的效果[20]。可见，如何提高免疫治疗无应答者的效果需要进一步探索。目前，临床主要采用联合策略，希望通过免疫治疗与化疗、放疗、靶向和其他局部治疗等联合策略来调节不可手术转移性MSS型CRC患者体内的免疫微环境，以提升现有免疫治疗的有效性[15]。基于此，本研究探讨了化疗联用抗血管生成剂和免疫治疗药物的联合策略在不可手术转移性MSS型CRC患者中的疗效与安全性。

既往研究表明，化疗可以使肿瘤细胞更具有免疫原性，从而更适合免疫治疗[21]。据报道，抗血管生成剂可下调血管生成信号的转导并诱导血管正常化，从而提高其他抗肿瘤药物（如ICIs）的局部浓度和疗效[22]。此外，抗血管生成剂能够促进肿瘤T细胞浸润，将肿瘤的免疫抑制微环境转变为免疫刺激微环境，联合使用新型抗PD-1药物可增强抗肿瘤免疫反应[23－24]。例如，在1项抗PD-1抗体联合瑞戈非尼（抗血管生成剂）治疗MSS型CRC患者有效性和安全性的回顾性研究中，接受抗PD-1抗体联合瑞戈非尼治疗患者的ORR（12.7%）显著高于单用瑞戈非尼治疗患者的ORR（1.0%～4.0%）[24]。本研究结果显示，观察组患者的ORR为65.0%，DCR可达85.0%，与1项卡瑞利珠单抗联合XELOX和贝伐单抗或瑞戈非尼的试验结果相似[15]。另外本研究结果还显示，观察组患者的中位PFS和OS均较对照组患者更长，提示XELOX化疗联合阿帕替尼和卡瑞利珠单抗在不可手术转移性MSS型CRC患者中显示出较好的远期疗效。

在安全性方面，本研究未发现预期外或不可耐受的AEs，提示XELOX化疗联合阿帕替尼和卡瑞利珠单抗的安全性可控。两组患者的常见AEs主要包括高血压、手足综合征、疲劳、恶心和呕吐、中性粒细胞减少症。本研究结果显示，两组患者较常见的3级及以上AEs是手足综合征和高血压，可能与阿帕替尼的使用有关[25]。此外，观察组发生3级及以上AEs的患者例数要多于对照组，这可能与卡瑞利珠单抗致反应性皮肤毛细血管增生的高发生率有关[26]。需要注意的是，反应性皮肤毛细血管增生的发生与肿瘤反应呈正相关，且停用卡瑞利珠单抗后患者症状可能会自行消退[26－27]。尽管本研究结果表明，XELOX化疗联合阿帕替尼和卡瑞利珠单抗的安全性可控，但在开始治疗后，临床应及早进行主动管理并积极识别与治疗相关的AEs，及时调整用药剂量或停止治疗，以保证治疗的安全性。

综上所述，XELOX化疗联合阿帕替尼和卡瑞利珠单抗用于不可手术转移性MSS型CRC患者的效果与XELOX化疗联合阿帕替尼相当，但前者具有一定的ORR、PFS和OS优势，且安全性可控。本研究还存在一些局限性：首先，作为回顾性研究，本研究收集的样本量较小，随访时间不足；其次，本研究方案还需要根据临床实际进行剂量调整和改进；最后，对于不可手术转移性MSS型CRC患者的免疫逃逸及免疫耐受机制仍需进一步探索，以助力更有效的免疫疗法或治疗药物的研发。因此，本研究所得结果尚需大样本、多中心随机对照试验进一步证实。

参考文献

[1] MODY K, BALDEO C, BEKAII-SAAB T. Antiangiogenic therapy in colorectal cancer[J]. Cancer J, 2018, 24(4): 165-170.

[2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2016[J]. CA A Cancer J Clin, 2016, 66(1): 7-30.

[3] BILLER L H, SCHRAG D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review[J]. JAMA, 2021, 325(7): 669-685.

[4] PIAWAH S, VENOOK A P. Targeted therapy for colorectal cancer metastases: a review of current methods of mo-

lecularly targeted therapy and the use of tumor biomarkers in the treatment of metastatic colorectal cancer[J]. Cancer, 2019, 125(23): 4139-4147.

[5] OVERMAN M J, ERNSTOFF M S, MORSE M A. Where we stand with immunotherapy in colorectal cancer: deficient mismatch repair, proficient mismatch repair, and toxicity management[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2018, 38: 239-247.

[6] LIMAGNE E, THIBAUDIN M, NUTTIN L, et al. Trifluridine/tipiracil plus oxaliplatin improves PD-1 blockade in colorectal cancer by inducing immunogenic cell death and depleting macrophages[J]. Cancer Immunol Res, 2019, 7(12): 1958-1969.

[7] WANG Y Y, WEI B, GAO J H, et al. Combination of fruquintinib and anti-PD-1 for the treatment of colorectal cancer[J]. J Immunol, 2020, 205(10): 2905-2915.

[8] AKIN TELLI T, BREGNI G, VANHOOREN M, et al. Regorafenib in combination with immune checkpoint inhibitors for mismatch repair proficient (pMMR)/microsatellite stable (MSS) colorectal cancer[J]. Cancer Treat Rev, 2022, 110: 102460.

[9] KODAMA H, TERAZAWA T, ISHIZUKA Y, et al. Retrospective comparison of mFOLFOXIRI with XELOX/SOX as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer[J]. In Vivo, 2021, 35(2): 977-985.

[10] GOU H F, ZHOU L, HUANG J, et al. Intraperitoneal oxaliplatin administration inhibits the tumor immunosuppressive microenvironment in an abdominal implantation model of colon cancer[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(2): 2335-2341.

[11] LI N, ZHU Y, LIU L Y, et al. Postoperative chemoradiotherapy with capecitabine and oxaliplatin vs capecitabine for stage Ⅱ to Ⅲ rectal cancer: a randomized clinical trial [J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(11): e2136116.

[12] JAVLE M M, OH D Y, IKEDA M, et al. Varlitinib plus capecitabine in second-line advanced biliary tract cancer: a randomized, phase Ⅱ study (TreeTopp) [J]. ESMO Open, 2022, 7(1): 100314.

[13] LI A Y, WANG K, XU A G, et al. Apatinib as an optional treatment in metastatic colorectal cancer[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(35): e16919.

[14] MARKHAM A, KEAM S J. Camrelizumab: first global approval[J]. Drugs, 2019, 79(12): 1355-1361.

[15] ZHOU H, WANG Y H, LIN Y F, et al. Preliminary efficacy and safety of camrelizumab in combination with XELOX plus bevacizumab or regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective study[J]. Front Oncol, 2021, 11: 774445.

[16] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline: version 1.1[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.

[17] FREITES-MARTINEZ A, SANTANA N, ARIAS-SANTIAGO S, et al. Using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE-version 5.0) to evaluate the severity of adverse events of anticancer therapies[J]. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed), 2021, 112(1): 90-92.

[18] SIEGEL R, DESANTIS C, JEMAL A. Colorectal cancer statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(2): 104-117.

[19] GANESH K, STADLER Z K, CERCEK A, et al. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(6): 361-375.

[20] LE D T, URAM J N, WANG H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency[J]. N Engl J Med, 2015, 372(26): 2509-2520.

[21] GAUDREAU P O, NEGRAO M V, MITCHELL K G, et al. Neoadjuvant chemotherapy increases cytotoxic T cell, tissue resident memory T cell, and B cell infiltration in resectable NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2021, 16(1): 127-139.

[22] LUPO G, CAPORARELLO N, OLIVIERI M, et al. Anti-angiogenic therapy in cancer: downsides and new pivots for precision medicine[J]. Front Pharmacol, 2016, 7: 519.

[23] FUKUMURA D, KLOEPPER J, AMOOZGAR Z, et al. Enhancing cancer immunotherapy using antiangiogenics: opportunities and challenges[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2018, 15(5): 325-340.

[24] LI R R, YIN X L, ZENG D Y, et al. Efficacy and safety of anti-PD-1 antibody plus regorafenib in refractory microsatellite stable metastatic colorectal cancer: a retrospective single-arm cohort study[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(16): 880.

[25] QIN S K, LI Q, GU S Z, et al. Apatinib as second-line or later therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma (AHELP): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2021, 6(7): 559-568.

[26] WANG F, QIN S K, SUN X C, et al. Reactive cutaneous capillary endothelial proliferation in advanced hepatocellular carcinoma patients treated with camrelizumab: data derived from a multicenter phase 2 trial[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 47.

[27] CHEN L, JIANG Y Z, WU S Y, et al. Famitinib with camrelizumab and nab-paclitaxel for advanced immunomodulatory triple-negative breast cancer (FUTURE-C-plus): an open-label, single-arm, phase Ⅱ trial[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(13): 2807-2817.

(收稿日期: 2022-09-20 修回日期: 2023-03-20)
(编辑: 张元媛)