

# 程序性死亡蛋白-1 抑制剂联合呋喹替尼治疗晚期结直肠癌的临床疗效观察

李瑞华, 邢现菲, 刘亚萌, 韩正全\*

蚌埠医学院第一附属医院, 肿瘤内科, 安徽 蚌埠 233004

**【摘要】** 目的 分析程序性死亡蛋白-1(PD-1)抑制剂联合呋喹替尼治疗晚期结直肠癌患者的临床疗效及安全性。方法 回顾性收集 2021 年 1 月至 2022 年 12 月间,蚌埠医学院第一附属医院收治的 60 例晚期微卫星稳定型(MSS)结直肠癌患者。根据治疗方案,将患者分为观察组和对照组,每组 30 例。对照组单用呋喹替尼,观察组在对照组基础上联合 PD-1 抑制剂。两组患者在完成 2 个治疗周期后,根据 RECIST 1.1 版实体瘤评价标准进行评估。分析并比较两组患者在临床疗效、生活质量评分(KPS)以及不良反应方面的差异。结果 截至末次随访时间,观察组患者的客观缓解率(ORR)优于对照组(16.67%比 6.67%, $P=0.424$ ),但差异无统计学意义。两组患者的疾病控制率(DCR)分别为 66.67%和 40.00%( $P=0.038$ ),差异具有统计学意义。在肝转移患者的亚组中,观察组和对照组肝转移患者的 ORR 分别为 9.52% 和 5.56%,DCR 分别为 57.14%和 22.22%( $P=0.049$ )。治疗后两组患者的 KPS 得到明显改善,观察组明显高于对照组( $P<0.05$ )。Kaplan-Meier 生存分析结果显示:与对照组相比,观察组的中位无进展生存(PFS)期更长(4.3 个月比 2.8 个月, $P<0.05$ )。在所有级别的不良反应中,观察组中最常见的药物不良反应为肝功能损害,其次为掌趾红肿综合征、高血压、蛋白尿、疲劳。对照组患者发生常见的药物不良反应依次为肝功能损害、高血压、掌趾红肿综合征、蛋白尿。两组患者的不良反应率比较,差异无统计学意义。结论 PD-1 抑制剂联合呋喹替尼可改善晚期 MSS 的 CRC 患者的 DCR 的 PFS,且不良反应可控。

**【关键词】** 结直肠癌; 微卫星稳定型; 程序性死亡蛋白-1; 呋喹替尼; 疗效; 不良反应

## Clinical efficacy of programmed death receptor -1 inhibitor combined with furoquintinib in the treatment of advanced colorectal cancer

Li Ruihua, Xing Xianfei, Liu Yameng, Han Zhengquan\*

Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, Anhui, China

\*Corresponding author: Han Zhengquan, E-mail: dochyj@163.com

**【Abstract】 Objective** The objective of this study was to evaluate the therapeutic effectiveness and safety of utilizing furoquintinib in conjunction with programmed death receptor-1 (PD-1) inhibitors for treating patients with advanced colorectal cancer. **Method** Researchers gathered information on sixty patients with advanced MSS colorectal cancer who had treatment at a particular institution during a two-year period for this study. Then, with 30 patients in each group, the patients were split into two groups: an observation group and a control group. The observation group received a combination of PD-1 inhibitor and furoquintinib while the control group received only furoquintinib as treatment. After completing two treatment cycles, both groups were evaluated using the RECIST version 1.1 solid tumor evaluation criteria. The purpose of the study was to contrast the clinical effectiveness, KPS ratings, and side effects between the two groups. **Result** As of the most recent follow-up period, the objective response rate (ORR) of patients receiving PD-1 inhibitor combo therapy was greater than that of the control group (16.67% vs. 6.67%,  $P=0.424$ ), while there was no statistically significant difference between the two groups. The disease control rate (DCR) differed statistically between groups (66.67% vs. 40.00%,  $P=0.038$ ). The ORR of patients with liver metastases was 9.52% in the observation group and 5.56% in the control group, respectively, and the DCR

\* 通信作者: 韩正全, E-mail: dochyj@163.com

was (57.14% vs. 22.22%,  $P=0.049$ ) in the subgroup of patients with hepatic metastases. The KPS of patients in both groups improved significantly after treatment, and the observation group was significantly higher than the control group ( $P<0.05$ ). According to the Kaplan–Meier survival analysis, the observation group had a longer median progression-free survival (PFS) than the control group (4.3 months vs. 2.8 months,  $P<0.05$ ). Hepatic impairment was the most prevalent adverse medication reaction across all severity levels in the observation group, followed by palmar toe erythema syndrome, hypertension, proteinuria, and weariness. Hepatic impairment, hypertension, palmar toe erythema syndrome, and proteinuria were the most frequent adverse medication responses in the control group, going in that order. Between the two groups, there was no statistically significant difference in the incidence of negative reactions. **Conclusion** PD-1 inhibitor in combination with furoquinidib improved DCR and PFS in patients with advanced MSS-type CRC with manageable adverse effects.

**【Key words】** Colorectal cancer; Microsatellite stable; Programmed death receptor -1; Furoquinidib; Efficacy; Adverse effects

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是我国第 2 位常见的癌症相关死亡原因<sup>[1]</sup>。晚期转移性 CRC 患者 (metastasis colorectal cancer, mCRC) 的预后极差, 尽管全身化疗及靶向治疗等综合治疗手段改善了 mCRC 患者的治疗效果, 但其长期生存状况仍不令人满意, 5 年生存率仅为 14%<sup>[2]</sup>。近几年来, 免疫治疗成为癌症治疗的重点, 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 的作用主要是阻断免疫检查点受体与其配体的结合, 从而解除免疫抑制, 提高宿主免疫系统对肿瘤细胞的攻击, 已在多种恶性肿瘤的治疗方面取得了显著的成就<sup>[3-4]</sup>。例如肺癌、肝癌、胃癌等, 并且在 CRC 患者中取得了一定的进展<sup>[5-8]</sup>。目前, PD-1 抑制剂和抗细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4, CTLA-4) 抗体等已被美国食品药品监督管理局批准用于 CRC 患者的治疗。ICIs 单药是治疗微卫星高度不稳定型 (microsatellite instability, MSI-H)/错配修复缺陷 (mismatch repair defects, dMMR) 的 CRC 患者的主要治疗方式<sup>[9-11]</sup>, 与单独化疗相比, 其 PFS 率可达到 60%<sup>[12]</sup>。然而, 微卫星稳定型 (microsatellite stability, MSS)/错配修复功能正常 (mismatch repair proficient, pMMR) 的 CRC 患者对单药 ICIs 治疗存在耐药现象<sup>[13-15]</sup>。在 CRC 患者中, 约 90% 患者都为 MSS, 意味着目前对于大多数 CRC 患者的治疗效果并不理想, 因此我们需要去探索新的治疗方案去解决这个难题。在 mCRC 三线治疗方案中, 我国推荐首选呋喹替尼和瑞戈菲尼单药治疗<sup>[16]</sup>, 呋喹替尼是我国自主研发的有效的、高选择性的血管内皮生长因子受体 (vascular endothelial growth

factor receptor, VEGFR) 小分子血管生成抑制剂。在 FESCO 研究中, 与安慰剂相比, 呋喹替尼获得了 3.7 个月的 PFS<sup>[17]</sup>。靶向治疗虽可使部分 mCRC 患者在无进展生存 (progression-free survival, PFS) 和总生存 (overall survival, OS) 方面获益, 但总体治疗效果不令人满意<sup>[18]</sup>。Li 等<sup>[19]</sup>在小鼠移植瘤模型中同时阻断血管生成及 PD-1 抗体, 发现与单独使用呋喹替尼或信迪利单抗相比, 联用呋喹替尼和信迪利单抗对小鼠结直肠肿瘤的生长有明显的抑制作用, 提示呋喹替尼可增强 CRC 中 PD-1 的抗肿瘤免疫反应, 该研究也为呋喹替尼和 PD-1 抑制剂联合治疗 CRC 提供了依据。近年来, 陆续有研究证实抗血管生成可增强 ICIs 的抗肿瘤作用, 可改善 MSS/pMMR 的耐药性<sup>[20-25]</sup>。因此, 本研究收集了本院收治的 60 例晚期 MSS 的 CRC 患者, 并随机分为两组。观察组采用了呋喹替尼联合 PD-1 抑制剂, 对照组予以单药呋喹替尼, 对两组患者治疗的疗效和安全性进行评估。

## 1 资料与方法

1.1 资料收集 回顾性收集蚌埠医学院第一附属医院 2021 年 1 月至 2022 年 12 月收治的 60 例晚期 MSS 的 CRC 患者, 根据治疗方案, 将患者分为观察组和对照组, 每组 30 例。所有患者既往至少接受过二线及以上的标准化疗。通过免疫组织化学检测和聚合酶链反应分析所有患者均为 MSS。纳入标准: ①经组织病理学检查确诊为 CRC 的患者; ②既往至少经过二线标准治疗; ③年龄在 18~75 周岁之间, ECOG 评分  $\leq 2$  分; ④肝肾功能正常; ⑤基于 RECIST v1.1 至少包括一个可测量病

灶;⑥预计生存时间>12周;⑦规律来我院复查的患者。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②慢性、活动性或复发性自身免疫性疾病或严重心脑血管疾病者;③艾滋病病毒阳性、活动性乙型肝炎或丙型肝炎患者;④无法规律治疗及复查;⑤严重的心、肝、肾等器质性疾病、精神异常、认知功能障碍者;⑥存在药物使用禁忌证者。本研究已通过医院伦理委员会审核批准(批号:2023YJS272),所有受试者均已签署书面知情同意书。

## 1.2 方法

**1.2.1 基线资料** 收集患者的临床资料,两组患者的基线特征在性别、年龄、ECOG评分、肿瘤发生的部位、有无肝转移、有无肺转移,是否接受过放疗、既往有无接受过手术等比较,差异无统计学意义(表1)。

**1.2.2 治疗方案** 对照组患者口服呋喹替尼(5 mg, 1次/d),连续服用3周,停药1周,21d为1个治疗周期,呋喹替尼的剂量可随患者的治疗反应进行调整。观察组在对照组的基础上加用PD-1抑制剂,患者从服用分子靶向药物的第1天开始,按推荐剂量静脉注射PD-1抑制剂;其中有21例患者接受信迪利单抗治疗(200 mg/次),1次/3周,2例患者接受卡瑞利珠单抗注射液治疗,每3周200 mg,7例患者接受替雷利珠单抗治疗,每3周200 mg。两组患者均至少经过2个周期的治疗。

### 1.2.3 观察指标和疗效评价

(1)观察指标:主要观察终点为客观缓解率(objective response rate, ORR)和疾病控制率(disease control rate, DCR), PFS以及两组患者不良反应的发生率。

(2)疗效评估:首先,在治疗前2周内对肿瘤基线状态进行评估。治疗开始后的2个周期,依据RECIST 1.1版本实体瘤评价标准进行评估<sup>[26]</sup>。利用计算机断层扫描或磁共振成像等医学影像学方法,测量病灶的最大直径。完全缓解(complete response, CR)为全部目标肿瘤病灶完全消失且维持4周及以上。部分缓解(partial response, PR)为可检测目标肿瘤病灶最大直径之和降低幅度超过30%且维持4周及以上。疾病进展(progression disease, PD)为可检测目标肿瘤病灶最大直径之和增加超过20%或出现新肿瘤病灶。疾病稳定(stable disease, SD)为疾病进展和部分缓解之间的程度。ORR=(CR+PR)/n×100%, DCR=(CR+PR+SD)/n×100%。记录患者的PFS期,即

从用药开始至首次发现疾病进展或因任何原因死亡的时间。随访截止日期为2023年1月20日。

表1 两组晚期MSS的CRC患者的一般资料比较[例(%)]

项目	观察组 (n=30)	对照组 (n=30)	$\chi^2$ 值	P值
性别			1.832	0.176
男	22(73.33)	17(56.67)		
女	8(26.67)	13(43.33)		
年龄			0.371	0.573
<65岁	20(66.67)	22(73.33)		
≥65岁	10(33.33)	8(26.67)		
ECOG评分			2.411	0.121
0分	17(56.67)	11(36.67)		
1分	13(43.33)	19(63.33)		
肿瘤部位			4.683	0.096
左侧	5(16.67)	6(20.00)		
右侧	8(26.67)	15(50.00)		
直肠癌	17(56.67)	9(30.00)		
肝转移			0.659	0.417
有	21(70.00)	18(60.00)		
无	9(30.00)	12(40.00)		
肺转移			0.067	0.795
有	17(56.67)	16(53.33)		
无	13(43.33)	14(46.67)		
既往有无放疗			-	0.612*
有	1(3.33)	3(10.00)		
无	29(96.67)	27(90.00)		
是否手术			1.176	0.278
是	24(80.00)	27(90.00)		
否	6(20.00)	3(10.00)		

注:\*表示采用Fisher确切概率法。

**1.2.4 安全性评价** 对两组患者在治疗反应期间的不良反应情况进行分级,评价标准基于国际癌症不良反应事件评估CTCAE 5.0版本<sup>[27]</sup>。

**1.2.5 随访** 通过查阅患者住院病历或电话,随访并记录患者的PFS期,随访开始的时间为2021年2月1日,截止随访日期为2023年1月20日。

**1.3 统计学方法** 使用SPSS 25.0对数据进行处理。疗效等计数资料以例(%)表示,计量资料用均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,行t检验。使用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法比较两组ORR和DCR。使用Kaplan-Meier生存分析法分析PFS期并用Log-rank法进行检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 临床疗效评价分析** 两组患者的近期疗效的比较,在30例观察组患者中,有1例患者达到了CR,4例疗效评价为PR,15例为SD,10例患者为

PD。在对照组中,未见患者达到CR,2例为PR,10例为SD,18例为PD。在观察组患者中ORR为16.67%,对照组患者的ORR为6.67%。观察组DCR高于对照组(66.67%和40.00%, $P=0.038$ )且差异具有统计学意义(表2)。在21例肝转移观察组患者中分别为2例患者达到了PR,10例患者达到了SD,9例评价为PD。在18例肝转移对照组患者中1例为PR,3例评价为SD,14例评价为PD。在肝转移患者的亚组分析中观察组和对照组肝转移患者的ORR分别为9.52%和5.56%,DCR为57.14%和22.22%。观察组肝转移患者的DCR和ORR均高于对照组(表3)。

2.2 生活质量评分 治疗后两组患者的KPS评分均明显提高,且观察组患者治疗后的KPS评分明显高于对照组( $P<0.05$ )(表4)。

2.3 生存分析 截至2023年1月20日,观察组患者的中位PFS期为4.3个月,对照组患者的中位PFS期为2.8个月,观察组患者的PFS期显著长于对照组患者( $P<0.05$ )(图1)。

表2 两组患者的临床疗效评估[例(%)]

客观反应	观察组 (n=30)	对照组 (n=30)	总计 (n=60)	$\chi^2$ 值	P值
完全缓解	1(3.33)	0(0)	1(1.67)	-	1.000*
部分缓解	4(13.33)	2(6.67)	6(10.00)	-	0.671*
疾病稳定	15(50.00)	10(33.33)	25(41.67)	1.714	1.190
疾病进展	10(33.33)	18(60.00)	28(46.67)	4.286	0.038
客观缓解率	5(16.67)	2(6.67)	7(11.67)	-	0.424*
疾病控制率	20(66.67)	12(40.00)	32(53.33)	4.286	0.038

注:\*表示采用Fisher确切概率法。

表3 两组肝转移晚期MSS的CRC患者ORR和DCR的比较[例(%)]

客观反应	观察组 (n=21)	对照组 (n=18)	$\chi^2$ 值	P值
部分缓解	2(9.52)	1(5.56)	-	1.000*
疾病稳定	10(47.62)	3(16.67)	-	0.051*
疾病进展	9(42.86)	14(77.78)	-	0.049*
客观缓解率	2(9.52)	1(5.56)	-	1.000*
疾病控制率	12(57.14)	4(22.22)	-	0.049*

注:\*表示采用Fisher确切概率法。

表4 两组晚期MSS的CRC患者治疗前后的KPS评分( $\bar{x} \pm s$ ,分)

项目	观察组	对照组	t值	P值
治疗前	64.93±3.47	65.93±4.31	-0.99	5.36
治疗后	78.13±3.89	72.43±4.33	0.326	<0.05

2.4 不良反应的发生情况 用药过程中,观察组患者中发生的常见药物不良反应依次为肝功能损

害14例(46.67%)、掌趾红肿综合征12例(40.00%)、高血压11例(36.67%)、蛋白尿10例(33.33%)、疲劳9例(30.00%)。对照组患者发生常见的药物不良反应依次为肝功能损害11例(36.67%)、高血压9例(30.00%)、掌趾红肿综合征8例(26.67%)、蛋白尿7例(23.33%),两组患者药物不良反应发生率的差异无统计学意义。观察组患者中发生3级以上的严重不良反应掌趾红肿综合征3例(10.00%)、肝功能损害2例(6.67%);对照组患者中发生3级以上的严重不良反应掌趾红肿综合征2例(6.67%)、白细胞减少1例(3.33%),两组患者发生严重药物不良反应事件的概率,差异无统计学意义(表5)。

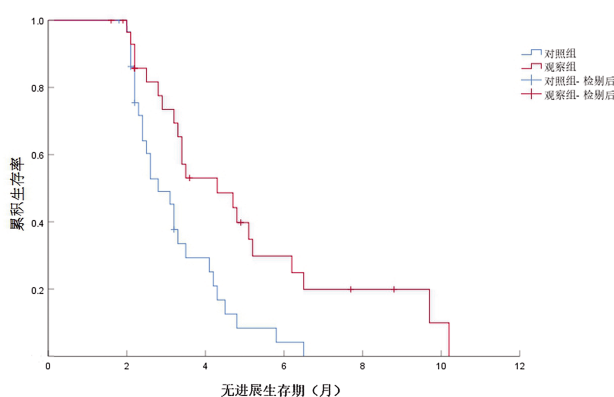


图1 两组晚期MSS的CRC患者中位无进展生存期Kaplan-Meier生存分析

### 3 讨论

随着分子生物学的发展,靶向治疗和免疫治疗被认为是对于既往标准化疗失败的mCRC患者更为优异的治疗选择。虽然抗血管生成药物改善了一些肿瘤患者的生存状况,但是随着治疗时间的推移,药物的耐药性也会不断增加。近年来,免疫疗法在治疗mCRC中的地位日渐上升,但是对于MSS的CRC患者,单一的免疫治疗效果并不理想,很可能与其肿瘤微环境有关。许多研究都表明抗血管生成抑制剂联合免疫治疗能够逆转MSS的CRC患者的肿瘤微环境,两者具有协同作用,为抗血管生成联合免疫治疗提供了更多的证据和说服力<sup>[28]</sup>。REGONIVO研究<sup>[29]</sup>评估了纳武利尤单抗联合瑞戈非尼治疗MSS的CRC患者的疗效,其ORR为33.3%,mPFS期为7.9个月,且未出现严重级别的不良反应。该研究结果,让研究者更加有信心去探索不同的组合方案。目前许多关于MSS

表5 两组晚期MSS的CRC患者不良反应发生率比较[例(%)]

不良反应	全部不良反应				≥3级的不良反应			
	观察组 (n=30)	对照组 (n=30)	$\chi^2$ 值	P值	观察组 (n=30)	对照组 (n=30)	$\chi^2$ 值	P值
掌趾红肿综合征	12(40.00)	8(26.67)	1.200	0.273	3(10.00)	2(6.67)	-	1.000*
高血压	11(36.67)	9(30.00)	0.300	0.584	0	0		
蛋白尿	10(33.33)	7(23.33)	0.730	0.390	0	0		
肝功能损害	14(46.67)	11(36.67)	0.617	0.432	2(6.67)	0	-	0.492*
血小板减少	6(20.00)	4(13.33)	0.480	0.488	0	0		
白细胞减少	3(10.00)	1(3.33)	-	0.301*	0	1(3.33)	-	1.000*
甲状腺功能减退	8(26.67)	5(16.67)	0.884	0.347	0	0		
皮疹	5(16.67)	3(10.00)	0.577	0.448	0	0		
疲劳	9(30.00)	6(20.00)	0.800	0.371	1(3.33)	0	-	1.000*
腹泻	4(13.33)	2(6.67)	-	0.671*	0	0		

注:\*表示采用 Fisher 确切概率法。

的CRC患者的联合治疗的临床试验已在进行,一项关于瑞戈非尼或呋喹替尼联合卡瑞利珠单抗治疗MSS/pMMR的CRC患者的研究结果显示,DCR达到了68.8%,ORR为25%,且不良反应可控,未出现3级以上严重的不良反应<sup>[30]</sup>。另一项关于呋喹替尼联合PD-1抑制剂对比瑞戈非尼联合PD-1抑制剂治疗晚期MSS的CRC患者的研究,两组患者的ORR分别为7.1%和8.7%,DCR分别为89.3%和56.5%<sup>[31]</sup>,结果显示呋喹替尼或瑞戈非尼均表现出较好的反应。同时在REGOTORI、REGOMUNE研究中PD-1联合靶向治疗MSS的CRC患者的ORR和DCR都有不同程度的获益<sup>[32-33]</sup>。综合以上研究表明,PD-1抑制剂联合抗血管生成抑制剂能够不同程度地改善患者的ORR和DCR,为MSS的CRC患者的治疗提供了新的方向。

然而,目前关于PD-1抑制剂联合抗血管生成抑制剂和单药靶向治疗的对比研究却鲜有报道。因此,本研究选择呋喹替尼作为对照组,PD-1抑制剂联合呋喹替尼作为观察组。本研究发现观察组的DCR高于对照组,且观察组患者的PFS期优于对照组(4.3个月比2.8个月)。在肝转移患者的亚组分析中,PD-1抑制剂联合呋喹替尼治疗肝转移患者的DCR也较单药治疗表现出优势。

在安全性方面,观察组和对照组相当,大部分为2级以下,对照组较常见的不良反应为高血压、疲劳、肝损害、掌趾红肿综合征等;观察组较常见的药物相关不良反应包括肝损害、掌趾红肿综合征、高血压、蛋白尿、疲劳等。然而,通过剂量调整和对症处理,这些不良反应均可得到缓解和改善。

两组患者均未发生不可控制的不良事件。

综上,PD-1抑制剂联合呋喹替尼治疗MSS的CRC患者较单药呋喹替尼显示出较好的疗效和安全性。然而,本研究也有一定的局限性:第一,由于本研究队列随访时间间隔较短,可能无法充分反映患者的长期生存状况。但是,本研究的初步观察提供了一些关于mCRC患者PFS情况的信息。为了弥补这一局限性,未来本课题组将扩大样本量和延长随访时间,以便更准确地评估mCRC患者的生存情况。第二,由于回顾性研究的特征,研究可能会导致选择偏差,未来可进行前瞻性研究进行验证。

#### 参考文献

- [1] XIA C, DONG X, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5): 584-90.
- [2] LICHTENSTERN C R, NGU R K, SHALAPOUR S, et al. Immunotherapy, Inflammation and Colorectal Cancer [J]. Cells, 2020, 9(3): 618.
- [3] HIRSCH L, ZITVOGEL L, EGGERMONT A, et al. PD-Loma: a cancer entity with a shared sensitivity to the PD-1/PD-L1 pathway blockade [J]. Br J Cancer, 2019, 120(1): 3-5.
- [4] WENG J, LI S, ZHU Z, et al. Exploring immunotherapy in colorectal cancer [J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 95.
- [5] TOH JWT, DE SOUZA P, LIM SH, et al. The Potential Value of Immunotherapy in Colorectal Cancers: Review of the Evidence for Programmed Death-1 Inhibitor Therapy [J]. Clin Colorectal Cancer, 2016, 15(4): 285-291.
- [6] YAGHOUBI N, SOLTANI A, GHAZVINI K, et al. PD-1/PD-L1 blockade as a novel treatment for colorectal cancer [J].

- Biomed Pharmacother, 2019, 110: 312-318.
- [7] OOKI A, SHINOZAKI E, YAMAGUCHI K. Immunotherapy in Colorectal Cancer: Current and Future Strategies [J]. *J Anus Rectum Colon*, 2021, 5(1): 11-24.
- [8] 陈鸿, 杨少华, 洪春虹, 等. 免疫检查点抑制剂在转移性结肠癌患者治疗中的研究进展 [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2020, 12(1): 20-25.
- [9] LE DT, URAM JN, WANG H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch - Repair Deficiency [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26): 2509-2520.
- [10] LE DT, DURHAM JN, SMITH KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade [J]. *Science*, 2017, 357(6349): 409-413.
- [11] OVERMAN MJ, MCDERMOTT R, LEACH JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(9): 1182-1191.
- [12] ANDRÉ T, SHIU K K, KIM T W, et al. Pembrolizumab in Microsatellite -Instability -High Advanced Colorectal Cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(23): 2207-2218.
- [13] BEVER KM, LE DT. An Expanding Role for Immunotherapy in Colorectal Cancer [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(3): 401-410.
- [14] BRAHMER JR, TYKODI SS, CHOW LQ, et al. Safety and activity of anti-PD -L1 antibody in patients with advanced cancer [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(26): 2455-2465.
- [15] CHALABI M, FANCHI LF, DIJKSTRA KK, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR - proficient and MMR -deficient early -stage colon cancers [J]. *Nat Med*, 2020, 26(4): 566-576.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] MESSERSMITH WA. NCCN Guidelines Updates: Management of Metastatic Colorectal Cancer [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2019, 17(5.5): 599-601.
- [19] LI Q, CHENG X, ZHOU C, et al. Fruquintinib Enhances the Antitumor Immune Responses of Anti -Programmed Death Receptor-1 in Colorectal Cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 841977.
- [20] HODI F S, LAWRENCE D, LEZCANO C, et al. Bevacizumab plus ipilimumab in patients with metastatic melanoma [J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(7): 632-642.
- [21] ZHAO S, REN S, JIANG T, et al. Low -Dose Apatinib Optimizes Tumor Microenvironment and Potentiates Antitumor Effect of PD -1 /PD -L1 Blockade in Lung Cancer [J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(4): 630-643.
- [22] SHIGETA K, DATTA M, HATO T, et al. Dual Programmed Death Receptor -1 and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor -2 Blockade Promotes Vascular Normalization and Enhances Antitumor Immune Responses in Hepatocellular Carcinoma [J]. *Hepatology*, 2020, 71(4): 1247-1261.
- [23] NISHIDA N. Clinical implications of the dual blockade of the PD-1/PD-L1 and vascular endothelial growth factor axes in the treatment of hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2020, 9(5): 640-643.
- [24] KONECNY G E. Inhibition of PD -1 and VEGF in microsatellite -stable endometrial cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2019, 20(5): 612-614.
- [25] 周立莉, 葛新国, 胥荣, 等. PD-1 抑制剂对微卫星稳定型结肠癌患者的治疗效果分析 [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2022, 14(2): 153-158.
- [26] SCHWARTZ L H, LITVINSKY S, DE VRIES E, et al. RECIST 1.1 -Update and clarification: From the RECIST committee [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 62:132-137.
- [27] 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 Dermo -sifiliograficas*, 2021, 112(1): 90-92.
- [28] KWILAS AR, DONAHUE RN, TSANG KY, et al. Immune consequences of tyrosine kinase inhibitors that synergize with cancer immunotherapy [J]. *Cancer Cell Microenviron*, 2015, 2(1):677.
- [29] FUKUOKA S, HARA H, TAKAHASHI N, et al. Regorafenib Plus Nivolumab in Patients With Advanced Gastric or Colorectal Cancer: An Open -Label, Dose -Escalation, and Dose -Expansion Phase Ib Trial (REGONIVO, EPOC1603) [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(18): 2053-2061.
- [30] JIANG FE, ZHANG HJ, YU CY, et al. Efficacy and safety of regorafenib or fruquintinib plus camrelizumab in patients with microsatellite stable and/or proficient mismatch repair metastatic colorectal cancer: an observational pilot study [J]. *Neoplasma*, 2021, 68(4): 861-866.
- [31] SUN L, HUANG S, LI D, et al. Efficacy and Safety of Fruquintinib Plus PD -1 Inhibitors Versus Regorafenib Plus PD -1 Inhibitors in Refractory Microsatellite Stable Metastatic Colorectal Cancer [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 754881.
- [32] WANG F, HE MM, YAO YC, et al. Regorafenib plus toripalimab in patients with metastatic colorectal cancer: a phase I b/II clinical trial and gut microbiome analysis [J]. *Cell Rep Med*, 2021, 2(9): 100383.
- [33] COUSIN S, BELLERA C, GUÉGAN J -P, et al. REGOMUNE: A phase II study of regorafenib plus avelumab in solid tumors - Results of the non-MSI-H metastatic colorectal cancer (mCRC) cohort [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38: 4019.