

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.02.006

消化系统肿瘤专题

TAS-102 联合信迪利单抗、瑞戈非尼治疗经标准方案治疗失败的晚期结直肠癌的临床观察

李阳, 张晶, 时欣, 王彩霞



基金项目: 江苏省卫生健康委员会科研项目(20210332)

作者单位: 225500 江苏省泰州市第二人民医院肿瘤科

通信作者: 李阳, E-mail: li19780824@163.com

【摘要】目的 探讨 TAS-102 联合信迪利单抗、瑞戈非尼治疗经标准方案治疗失败的晚期结直肠癌(CRC)的临床疗效。方法 选取 2022 年 1 月—2024 年 1 月江苏省泰州市第二人民医院肿瘤科收治经标准方案治疗失败的晚期 CRC 患者 92 例,以随机数字表法分为观察组和对照组,各 46 例。对照组予信迪利单抗联合瑞戈非尼治疗,观察组在对照组基础上联合 TAS-102 治疗,均治疗 2 个周期。比较 2 组临床疗效、血清肿瘤标志物[糖类抗原 242(CA242)、CA72-4、CA19-9、癌胚抗原(CEA)]水平、免疫功能指标[CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、自然杀伤细胞(NK)]、血清血管新生指标[血管内皮生长因子(VEGF)、血管生成素-2(Ang-2)]水平及不良反应发生率。结果 治疗 2 个周期后,观察组疾病控制率高于对照组(84.78% vs. 65.22%, $\chi^2/P=4.696/0.030$);2 组血清 CA242、CA72-4、CA19-9、CEA 水平均降低,且观察组降低更明显($t/P=9.298/<0.001, 7.549/<0.001, 10.512/<0.001, 16.647/<0.001$);2 组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 水平均升高,且观察组升高更明显($t/P=3.432/<0.001, 4.938/<0.001, 4.958/<0.001, 2.747/<0.001$);2 组血清 VEGF、Ang-2 水平均降低,且观察组降低更明显($t/P=6.014/<0.001, 4.749/<0.001$);2 组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 TAS-102 联合信迪利单抗、瑞戈非尼治疗经标准方案治疗失败的晚期 CRC 患者,可改善免疫功能,降低肿瘤标志物及血管新生指标水平,效果显著,且安全性高。

【关键词】 晚期结直肠癌;TAS-102;信迪利单抗;瑞戈非尼;疗效

【中图分类号】 R735.3;R730.5

【文献标识码】 A

Clinical observation of TAS-102 combined with sindillizumab and regorafenib in treatment of advanced colorectal cancer patients who failed to receive standard treatment Li Yang, Zhang Jing, Shi Xin, Wang Caixia. Department of

Oncology, Taizhou Second People's Hospital, Jiangsu, Taizhou 225500, China

Funding program: Research Project of Jiangsu Provincial Health Commission (20210332)

Corresponding author: Li Yang, E-mail: li19780824@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy of TAS-102 combined with sindillizumab and regorafenib in the treatment of advanced colorectal cancer (CRC) patients who failed to receive standard treatment. Methods From January 2022 to January 2024, 92 patients with advanced CRC who failed to receive standard treatment were treated in the Oncology Department of the Second People's Hospital of Taizhou, Jiangsu Province. They were divided into observation group and control group by random number table method, with 46 cases in each group. The control group was treated with sindillizumab combined with regorafenib, and the observation group was additionally treated with TAS-102. The clinical efficacy, serum tumor markers [carbohydrate antigen 242 (CA242), CA72-4, CA19-9, carcinoembryonic antigen (CEA)] levels, immune function indicators [(CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺), natural killer cells (NK)], serum angiogenesis indicators [vascular endothelial growth factor (VE), angiopoietin-2 (Ang-2)] levels and incidence of adverse reactions. Results The disease control rate of observation group was higher than that of control group ($\chi^2/P=4.696/0.030$). Compared with before treatment, the levels of serum CA242, CA72-4, CA19-9 and CEA in 2 groups were decreased after treatment ($t/P=16.647/<0.001, 12.658/<0.001, 15.584/<0.001, 31.807/<0.001, 25.051/<0.001; 20.170/<0.001, 23.201/<0.001, 38.735/<0.001$), CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, NK levels increased ($t/P=4.618/<0.001; 4.909/<0.001; 4.782/<0.001; 4.447/<0.001; 7.921/<0.001; 9.915/<0.001; 8.925/<0.001; 6.591/<0.001$), serum VEGF and Ang-2 levels decreased ($t/P=7.043/<$

0.001; 14.808/ <0.001; 13.106/ <0.001; 19.474/ <0.001), and the decrease/increase in the observation group was greater than that in the control group ($t/P=9.298/ <0.001$; 7.549/ <0.001; 10.512/ <0.001; 16.647/ <0.001; 3.432/ <0.001; 4.938/ <0.001; 4.958/ <0.001; 2.747/ <0.001; 6.014/ <0.001; 4.749/ <0.001); There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** TAS-102 combined with sindiluzumab and regorafenib can improve immune function, reduce tumor markers and angiogenesis indexes in advanced CRC patients who have failed to receive standard treatment, with significant effects and high safety.

【Key words】 Advanced colorectal cancer; TAS-102; Sindiluzumab; Regorafenib; Therapeutic effect

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是全球最常见恶性肿瘤之一,手术是根治 CRC 的唯一途径,但多数患者确诊时已为晚期,失去手术机会^[1-2]。晚期 CRC 患者标准治疗以化疗 (氟尿嘧啶、伊立替康或奥沙利铂为基础的双联或多联) 联合靶向治疗 (贝伐单抗或西妥昔单抗) 为主,但后期患者会出现肿瘤耐药而进入三线治疗,而现有三线治疗方案有限,且患者获益普遍不令人满意^[3]。目前,靶免联合是肿瘤治疗领域的研究热点。信迪利单抗是程序性死亡受体 1 (PD-1) 抑制剂,可重新激活耗尽的细胞毒性 T 淋巴细胞,在多种实体瘤中显示出良好抗肿瘤特性^[4]。瑞戈非尼为口服多靶点酪氨酸激酶抑制剂 (TKI),通过阻断肿瘤血管生成、抑制肿瘤细胞增殖等发挥抗肿瘤作用^[5]。已有研究报道,PD-1 抑制剂联合抗血管生成药物适用于三线治疗晚期 CRC 患者^[6]。TAS-102 是被列入指南的晚期 CRC 标准三线治疗手段^[7]。研究报道,抗血管生成药物瑞戈非尼联合 TAS-102 具有协同抗肿瘤作用^[8]。本研究尝试探讨 TAS-102、信迪利单抗、瑞戈非尼三者联合治疗经标准方案治疗失败的晚期 CRC 的临床疗效,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 1 月—2024 年 1 月江苏省泰州市第二人民医院肿瘤科收治经标准方案治疗失败的晚期 CRC 患者 92 例,以随机数字表法分为观察组和对照组各 46 例。2 组临床资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会批准 (202112-008),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准:病理组织学或细胞学检查确诊为 CRC;病理明确为腺癌;至少两线标准治疗方案失败;影像学至少有 1 个可测量病灶;美国东部肿瘤协作组织 (ECOG) 评分 0 ~ 1 分;预计生存期 > 3 个月。(2) 排除标准:合并其他原发性肿瘤;严重心、肝、肾功能异常;对本研究药物过敏;活动性自身免疫性疾病;依从性差。

表 1 对照组与观察组临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between control group and observation group

项目	对照组 (n = 46)	观察组 (n = 46)	χ^2 值	P 值
性别 [例 (%)]				
男	28 (60.87)	26 (56.52)	0.179	0.672
女	18 (39.13)	20 (43.48)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	58.38 ± 8.41	57.89 ± 7.86	0.289	0.774
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	21.85 ± 1.54	22.07 ± 1.48	0.699	0.487
原发部位				
左半结肠	18 (39.13)	20 (43.48)	0.179	0.672
[例 (%)] 右半结肠	28 (60.87)	26 (56.52)		
分化程度				
低分化	12 (26.09)	13 (28.26)	0.055	0.815
[例 (%)] 中高分化	34 (73.91)	33 (71.74)		
ECOG 评分				
0 分	23 (50.00)	25 (54.35)	0.174	0.676
[例 (%)] 1 分	23 (50.00)	21 (45.65)		
转移器官数				
1 个	19 (41.30)	20 (43.48)	0.045	0.833
[例 (%)] ≥ 2 个	27 (58.70)	26 (56.52)		
吸烟史 [例 (%)]	28 (60.87)	26 (56.52)	0.179	0.672
饮酒史 [例 (%)]	34 (73.91)	28 (60.87)	1.781	0.182
家族遗传史 [例 (%)]	3 (6.52)	1 (2.17)	0.261	0.609

1.3 治疗方法 对照组:予信迪利单抗 [信达生物制药 (苏州) 有限公司, 国药准字: S20180016] 联合瑞戈非尼 (德国拜耳医药公司, 国药准字 HJ20171300) 治疗, 信迪利单抗 200 mg 静脉滴注, 1 次/3 周; 瑞戈非尼 80 mg/次, 口服, 2 次/d, 服用 3 周, 停 1 周。观察组: 在对照组基础上联合 TAS-102 治疗, 早、晚餐后口服 25 mg/m², 第 1 ~ 5、8 ~ 12 d。1 个月为 1 个周期, 2 组均持续治疗 2 个周期。

1.4 观测指标与方法

1.4.1 血清肿瘤标志物检测: 于入院翌日晨及治疗 2 个周期后, 采取患者空腹肘静脉血 6 ml, 离心留取血清, 以电化学发光自动分析仪检测糖类抗原 242 (CA242)、CA72-4、CA19-9、癌胚抗原 (CEA) 水平。

1.4.2 免疫功能指标检测: 上述血清采用流式细胞仪检测全血中 T 淋巴细胞亚群 (CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺)、自然杀伤细胞 (NK)。

1.4.3 血清血管新生指标: 上述血清以酶联免疫吸附法测定血清血管内皮生长因子 (VEGF)、血管生成素-2 (Ang-2) 水平。

1.4.4 不良反应发生情况:记录患者恶心呕吐,骨髓抑制,肝功能异常,甲状腺功能异常,手足综合征,腹痛等。

1.5 临床疗效判断标准 按照 RECIST 1.1 标准^[9],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。病灶消失,并维持4周以上为CR;肿瘤病灶缩小 $\geq 30\%$,并维持4周以上为PR;肿瘤病灶缩小 $< 30\%$ 或增大 $< 20\%$ 为SD;肿瘤增大 $\geq 20\%$ 为PD。疾病控制率=(CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 25.0 统计学软件处理数据。计数资料以频数/构成比(%)表示,比较采用 χ^2 检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组临床疗效比较 观察组疾病控制率为84.78%,高于对照组的65.22%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.2 2组治疗前后肿瘤标志物比较 与治疗前比较,治疗2个周期后2组血清CA242、CA72-4、CA19-9、CEA水平均降低,且观察组降低更明显($P < 0.01$),见表3。

2.3 2组治疗前后免疫功能指标比较 与治疗前比较,治疗2个周期后2组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK水平均升高,且观察组升高更明显($P < 0.01$),见表4。

表2 对照组与观察组结直肠癌患者临床疗效比较 [例(%)]

Tab.2 Comparison of clinical efficacy between control group and observation group

组别	例数	CR	PR	SD	PD	疾病控制率
对照组	46	0	7(15.22)	23(50.00)	16(34.78)	30(65.22)
观察组	46	1(2.17)	9(19.57)	29(63.04)	7(15.22)	39(84.78)
<i>U</i> / χ^2 值			<i>U</i> = 1.759			4.696
<i>P</i> 值			0.039			0.030

2.4 2组治疗前后血管新生指标比较 与治疗前比较,治疗2个周期后2组血清VEGF、Ang-2水平降低,且观察组降低更明显($P < 0.01$)。见表5。

表5 对照组与观察组结直肠癌患者治疗前后血管新生指标比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/L)

Tab.5 Comparison of angiogenesis indicators between the control group and the observation group before and after treatment

组别	时间	VEGF	Ang-2
对照组 (<i>n</i> = 46)	治疗前	319.55 ± 51.49	2 369.85 ± 291.42
	治疗后	248.61 ± 44.89	1 541.91 ± 242.65
观察组 (<i>n</i> = 46)	治疗前	315.42 ± 46.87	2 359.35 ± 287.46
	治疗后	194.37 ± 41.56	1 309.84 ± 225.76
<i>t</i> / <i>P</i> 对照组内值		7.043/ < 0.001	14.808/ < 0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 观察组内值		13.106/ < 0.001	19.474/ < 0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 治后组间值		6.014/ < 0.001	4.749/ < 0.001

2.5 2组不良反应比较 2组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表6。

表3 对照组与观察组结直肠癌患者治疗前后血清肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of serum tumor marker levels between the control group and the observation group before and after treatment

组别	时间	CA242(U/ml)	CA72-4(U/ml)	CA19-9(U/ml)	CEA(μg/L)
对照组 (<i>n</i> = 46)	治疗前	83.06 ± 12.17	61.43 ± 10.26	95.09 ± 16.73	344.61 ± 52.13
	治疗后	47.26 ± 8.04	38.51 ± 6.75	51.92 ± 8.55	92.06 ± 13.51
观察组 (<i>n</i> = 46)	治疗前	82.49 ± 11.85	61.83 ± 9.75	93.74 ± 15.87	341.36 ± 49.85
	治疗后	33.58 ± 5.91	29.08 ± 5.12	35.81 ± 5.91	51.58 ± 9.46
<i>t</i> / <i>P</i> 对照组内值		16.647/ < 0.001	12.658/ < 0.001	15.584/ < 0.001	31.807/ < 0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 观察组内值		25.051/ < 0.001	20.170/ < 0.001	23.201/ < 0.001	38.735/ < 0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 治后组间值		9.298/ < 0.001	7.549/ < 0.001	10.512/ < 0.001	16.647/ < 0.001

表4 对照组与观察组结直肠癌患者治疗前后免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.4 Comparison of immune function indicators between the control group and the observation group before and after treatment

组别	时间	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK(%)
对照组 (<i>n</i> = 46)	治疗前	49.71 ± 4.27	48.55 ± 3.51	0.84 ± 0.12	17.35 ± 1.74
	治疗后	53.89 ± 4.41	52.38 ± 3.96	0.97 ± 0.14	19.02 ± 1.86
观察组 (<i>n</i> = 46)	治疗前	50.18 ± 3.86	48.69 ± 3.47	0.85 ± 0.14	17.51 ± 1.65
	治疗后	57.06 ± 4.45	56.52 ± 4.08	1.12 ± 0.15	20.19 ± 2.21
<i>t</i> / <i>P</i> 对照组内值		4.618/ < 0.001	4.909/ < 0.001	4.782/ < 0.001	4.447/ < 0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 观察组内值		7.921/ < 0.001	9.915/ < 0.001	8.925/ < 0.001	6.591/ < 0.001
<i>t</i> / <i>P</i> 治后组间值		3.432/ < 0.001	4.938/ < 0.001	4.958/ < 0.001	2.747/ < 0.001

表 6 对照组与观察组结直肠癌患者不良反应发生率比较 [例(%)]

Tab. 6 Comparison of adverse reaction rates between the control group and the observation group

组别	例数	恶心呕吐	骨髓抑制	肝功能异常	甲状腺功能异常	手足综合征	腹痛
对照组	46	16(34.78)	25(54.35)	9(19.57)	7(15.22)	4(8.70)	0
观察组	46	18(39.13)	28(60.87)	11(23.91)	10(21.74)	6(13.04)	3(6.52)
χ^2 值		0.187	0.401	0.256	0.649	0.449	1.378
P 值		0.666	0.527	0.613	0.420	0.503	0.240

3 讨论

目前,晚期 CRC 患者标准治疗主要为以氟尿嘧啶为基础的 FOLFOX 方案、FOLFIRI 方案联合抗血管生成药物(如贝伐珠单抗)^[10]。经标准方案治疗失败后,仍有部分患者体质较好,有机会进行三线治疗。瑞戈非尼为口服小分子 TKI,可抑制血管新生及肿瘤细胞增殖,调控肿瘤微环境。多项 III 期临床研究表明,标准治疗失败的晚期 CRC 患者采用瑞戈非尼治疗,可显著延长生存期^[11-12]。瑞戈非尼已被指南批准用于晚期 CRC 后线治疗。但由于肿瘤微环境处于缺氧状态,低氧会刺激促血管生成因子生成,而抗血管生成药物会过度削减血管,进一步加剧肿瘤组织缺氧,导致抗血管生成药物单药治疗有效率降低^[13]。研究报道,晚期 CRC 患者抗血管生成小分子 TKI 单药治疗客观缓解率低于 10%^[14]。因此,如何联合治疗以进一步提高晚期 CRC 后线治疗效果成为研究热点。

免疫逃逸是恶性肿瘤发生、发展的先决条件之一。目前免疫疗法正逐步改善恶性肿瘤治疗结局,以 PD1 抑制剂为代表的免疫检查点抑制剂尤其突出^[15]。但 CRC 患者中仅少部分患者可从免疫治疗中获益,微卫星稳定患者免疫应答率较低,被称为“冷肿瘤”^[16]。研究显示,PD1 抑制剂联合抗血管生成药物可将“冷肿瘤”转化为“热肿瘤”,提高微卫星稳定患者的疗效^[17]。分析联合抗肿瘤机制:免疫耐药主要与肿瘤特异性抗原及肿瘤特异性 T 细胞缺乏有关^[18]。肿瘤来源的 VEGF 可抑制树突状细胞(DC)功能成熟与分化,降低成熟 DC 迁移能力,进而减少特异性抗原呈递,促进肿瘤免疫逃逸;并可上调骨髓 DC 上 PD-L1 表达,抑制 T 细胞活化和增殖,减弱抗肿瘤免疫反应^[19]。因此,抗 VEGF 治疗可通过影响肿瘤免疫周期中的多个步骤,增加抗肿瘤免疫反应。小鼠实验证实,抗 VEGF 治疗可降低肿瘤中与 T 细胞衰竭相关的共抑制受体表达,抗 VEGF 联合抗 PD-1 可协同抑制肿瘤生长^[20]。

TAS-102 是一种口服核苷细胞毒剂,由曲氟尿苷与盐酸替匹嘧啶以 1:0.5 摩尔比组成^[21]。研究显示,TAS-102 可显著延长晚期 CRC 患者无进展生存期与总生存期^[22]。抗 PD-1 治疗联合化疗、抗 VEGF 治疗

联合化疗均为晚期肿瘤治疗研究方向^[23-25]。化疗药可促进肿瘤抗原释放及免疫细胞激活,从而增强抗 PD-1 药物的抗肿瘤作用^[26]。本研究结果显示,观察组疾病控制率较对照组高,治疗后观察组血清 CA242、CA72-4、CA19-9、CEA 水平较对照组低,提示治疗经标准方案治疗失败的晚期 CRC 患者在 PD1 抑制剂联合抗血管生成的基础上增加 TAS-102 可提高疗效。机制可能为:TAS-102 与抗 PD-1 治疗的协同,化疗可促进免疫细胞激活及肿瘤抗原暴露;TAS-102 与抗 VEGF 治疗的协同,对肿瘤干细胞特性及抗凋亡信号的调控。研究表明,原发性肝癌患者采用 TAS-102 联合瑞戈非尼治疗,可产生协同作用,提高疗效,机制涉及肿瘤干细胞特性及抗凋亡信号的调控;TAS-102 联合贝伐珠单抗可改善多耐药转移性结肠癌患者生存率^[22,26-27]。

肿瘤血管生成受血管生成因子诱导。VEGF、Ang-2 均可刺激血管内皮细胞增殖、诱导血管新生,在血管生成过程中发挥中枢协同作用^[28]。T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺)及 CD4⁺与 CD8⁺动态平衡在肿瘤免疫中起重要作用;NK 细胞是固有免疫系统重要细胞,具有调节免疫及抗肿瘤功能。本研究数据显示,治疗后观察组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 水平较对照组升高,血清 VEGF、Ang-2 水平较对照组降低。可见 TAS-102 联合信迪利单抗、瑞戈非尼可进一步改善患者免疫功能,抑制血管生成,协同发挥抗肿瘤效应。

综上所述,TAS-102 联合信迪利单抗、瑞戈非尼治疗经标准方案治疗失败的晚期 CRC 患者,可改善免疫功能,降低肿瘤标志物及血管新生指标水平,效果显著,且安全性高。本研究不足之处在于,样本量小,研究时间短,影响数据的可靠性,还需大样本量前瞻性研究进一步验证。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李阳:设计研究方案、流程,实施研究过程,论文撰写;张晶:实施研究过程,数据收集;时欣:实施研究过程,参与论文修订;王彩霞:实施研究过程,统计分析

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36

- cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249. DOI:10.3322/caac.21660.
- [2] Shin AE, Giancotti FG, Rustgi AK. Metastatic colorectal cancer: Mechanisms and emerging therapeutics[J]. Trends Pharmacol Sci, 2023, 44(4):222-236. DOI:10.1016/j.tips.2023.01.003.
- [3] 胡浪, 林小玲, 唐文军. 呋喹替尼单药及联合 PD-1 抑制剂用于晚期转移性结肠癌后线治疗的疗效及安全性[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(15):1966-1973. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2023.15.019.
- [4] Vanhersecke L, Brunet M, Guégan JP, et al. Mature tertiary lymphoid structures predict immune checkpoint inhibitor efficacy in solid tumors independently of PD-L1 expression[J]. Nat Cancer, 2021, 2(8):794-802. DOI:10.1038/s43018-021-00232-6.
- [5] 刘文博, 赵赞博. 瑞戈非尼治疗老年晚期结直肠癌患者的有效性和安全性分析[J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(6):761-765. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2021.06.015.
- [6] 肖鹏, 李伟娟, 梅家转, 等. 阿帕替尼联合 PD-1 单抗后线治疗晚期结直肠癌患者的疗效和安全性[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(2):255-261. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2023.02.022.
- [7] Yoshida N, Kuriu Y, Ikeda J, et al. Effects and risk factors of TAS-102 in real-world patients with metastatic colorectal cancer, ERO-TAS-R study[J]. Int J Clin Oncol, 2023, 28(10):1378-1387. DOI: 10.1007/s10147-023-02389-9.
- [8] 苏小琴, 陈希, 范海华, 等. PD1 抑制剂联合呋喹替尼及 TAS-102 后线治疗晚期结直肠癌的临床价值研究[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(18):2389-2394. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2023.18.018.
- [9] Eisenhauer EA, 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. DOI:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
- [10] 安天棋. 呋喹替尼联合 PD-1 抑制剂与呋喹替尼单药治疗微卫星稳定型结直肠癌的疗效对比[D]. 郑州: 郑州大学, 2023.
- [11] 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. DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.03.006.
- [12] 安天棋, 宋丽杰, 宗红, 等. 瑞戈非尼单药后线治疗转移性结直肠癌的疗效观察: 一项回顾性研究[J]. 结直肠肛门外科, 2022, 28(4):342-347. DOI: 10.19668/j.cnki.issn1674-0491.2022.04.006.
- [13] 安天棋, 宗红, 周丽丽, 等. 瑞戈非尼单药或联合 PD-1 抑制剂治疗 MSS/pMMR 型转移性结直肠癌的疗效和安全性对比[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2023, 58(4):524-528. DOI:10.13705/j.issn.1671-6825.2022.07.073.
- [14] 郜辉, 王晰程, 赖晓嵘. 瑞戈非尼联合纳武利尤单抗治疗晚期胃癌或结直肠癌的 I b 期临床研究[J]. 循证医学, 2020, 20(4):217-221. DOI:10.12019/j.issn.1671-5144.2020.04.005.
- [15] 李泽伦, 钟晓刚. PD1/PDL1 信号通路在结直肠癌肝转移中的研究进展[J]. 广西医学, 2020, 42(14):1897-1899. DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2020.14.30.
- [16] Ciombor KK, Strickler JH, Bekaii-Saab TS, et al. BRAF-mutated advanced colorectal cancer: A rapidly changing therapeutic landscape[J]. J Clin Oncol, 2022, 40(24):2706-2715. DOI:10.1200/JCO.21.02541.
- [17] 马青青. 卡瑞利珠单抗联合抗血管生成药物三线治疗晚期结直肠癌的疗效及安全性分析[D]. 郑州: 郑州大学, 2022.
- [18] 肖俊娟. 阿帕替尼治疗转移性结直肠癌的疗效、安全性及联合 PD-1 抑制剂的增效研究[D]. 济南: 山东大学, 2021.
- [19] 吴翔, 岳春迪, 李春芸. PD-1 单抗后线辅助治疗晚期结直肠癌患者对胃肠功能、肿瘤标志物的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(9):941-945. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2024.09.012.
- [20] Wang Y, Wei B, Gao J, et al. Combination of fruquintinib and anti-PD-1 for the treatment of colorectal cancer[J]. J Immunol, 2020, 205(10):2905-2915. DOI:10.4049/jimmunol.2000463.
- [21] Huang F, Yang H, Bao W, et al. Efficacy and safety of trifluridine/tipiracil (TAS-102) in patients with metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. Clin Transl Oncol, 2024, 26(2):468-476. DOI:10.1007/s12094-023-03268-5.
- [22] Pfeiffer P, Yilmaz M, Möller 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. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30827-7.
- [23] 韩涛, 郑振东. 直肠癌治疗进展的概述及展望[J]. 中国临床实用医学, 2019, 10(1):2-4. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-8799.2019.01.002.
- [24] 范俊瑾, 樊改荣, 孙伟. 纳武利尤单抗联合红豆杉胶囊对晚期 NSCLC 患者免疫功能及 LDH、NLR 水平的影响[J]. 疑难病杂志, 2023, 22(6):630-635. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.06.013.
- [25] 贾振亚, 徐璟, 笪洁, 等. 呋喹替尼联合程序死亡受体-1 抑制剂治疗微卫星稳定型或错配修复正常型转移性结直肠癌临床效果及安全性观察[J]. 临床军医杂志, 2023, 51(9):945-948, 951. DOI:10.16680/j.1671-3826.2023.09.16.
- [26] 田洁, 付文华, 张媛, 等. 恩度联合信迪利单抗注射液治疗晚期结直肠癌的效果及其对血清 CA199、CEA、CYFRA21-1 水平的影响[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2023, 15(5):897-900. DOI:10.3969/j.issn.1674-6929.2023.05.043.
- [27] 章俊, 董宇华, 杨叶, 等. Regorafemib 联合 TAS102 新策略治疗肝细胞癌的研究[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(4):294-301. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.04.008.
- [28] 甘新天, 李哲宏, 金宇. VEGFA、Ang-2 在肿瘤生长及转移中作用的研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2022, 35(2):194-201. DOI: 10.3969/j.issn.1674-0904.2022.02.015.

(收稿日期: 2024 - 10 - 22)